

ELIANE RIBEIRO CARMES

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IgG ANTI CITOMEGALOVÍRUS HUMANO
E APLICAÇÃO DA FUNÇÃO DISCRIMINANTE DE FISHER PARA CLASSIFICAÇÃO PRÉ-TRIAGEM
SOROLÓGICA DA POPULAÇÃO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE SANGUE DO BANCO DE SANGUE
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Medicina In-
terna, Setor de Ciências da Saúde, Uni-
versidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Ricardo Pasquini

CURITIBA

1993

Cada um de nós é como um homem que vê as coisas em um sonho e acredita conhecê-las perfeitamente, e então desperta para descobrir que não sabe nada.

Platão

Afinal, qual seria o valor da paixão pelo saber se ele resultasse apenas num certo conhecimento e não, de algum modo, num desgarramento de si mesmo por parte daquele que conhece? Há momentos na vida em que a questão de saber se se pode pensar de maneira diferente da que se pensa e perceber de maneira diferente da que se enxerga é absolutamente indispensável caso se pretenda, de fato, continuar a pensar e a refletir.

Michel Foucault

Ao Rafael,
a seus filhos,
aos filhos dos seus filhos,
aos filhos dos filhos dos seus filhos,
aos filhos dos ...

CRÉDITOS

À chefia do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em 1986:

Prof. Paulo Barbosa da Costa

Dr. Ivo Ronchi Júnior

À chefia do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, gestão 1985 - 1989:

Prof. Acyr Rachid

À coordenação da Pós-Graduação - Mestrado - em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, período 1982 a 1993:

Prof. Acyr Rachid

Prof. Arnaldo Moura, *in memorian*,

Prof. Reginaldo Werneck Lopes

Prof. Roberto Pirajá Moritz de Araújo

ASSESSORIA TÉCNICA

TESTE DIAGNÓSTICO

Bioquímica Luine Rosele Renaud Vidal

Bioquímica Marilene de Amorim Castellano

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ângela da Matta Silveira Martins

REVISÃO DE TEXTO

Antônia Schwinden

APOIO FINANCEIRO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -
CAPES

Conselho Estadual de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Estado do
Planejamento, Governo do Estado do Paraná - CONCITEC

Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná

AGRADECIMENTOS

Acompanho aqui Don Juan, personagem de Carlos Castaneda, dizendo que tudo é a escolha de um caminho, entre tantos.

A meus pais, Dely e Orvalino, que me iniciaram no caminho da vida e ao Luso, no caminho da maternidade.

À minha primeira professora, Sra. Terezinha Grill Bösel, que me iniciou no caminho das letras e números; à Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Pelotas onde me iniciei na arte da Medicina; ao Prof. Lysandro Santos Lima, *in memoriam*, preceptor do Serviço de Residência em Clínica Médica do Hospital Nossa Senhora das Graças, com quem iniciei meu caminho no Paraná, e ao Curso de Pós-Graduação - Mestrado - em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, onde iniciei meu caminho na pós-graduação.

Às assistentes sociais, às bioquímicas, às enfermeiras e às funcionárias do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, que além do seu apoio técnico-operacional competente e indispensável, fizeram dos períodos de coleta de dados e de execução do teste diagnóstico um dos mais agradáveis do estudo.

Às bibliotecárias da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná pelo atendimento sempre eficiente e amigo, com que me honraram também as secretárias da Pós-Graduação e do Serviço de Transplante de Medula Óssea.

Ao Sr. Levino Triebess, gerente de Setor Diagnósticos Behring da Hoechst do Brasil, que em 1986, incondicionalmente, facilitou a aquisição dos kits diagnósticos necessários e ofereceu a assessoria técnica de inestimável importância do Sr. Sérgio Costa Mendes.

Aos professores e amigos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Faculdade de Saúde

Pública da Universidade de São Paulo com quem aprendi e discuti o modelo teórico da Epidemiologia Clínica e sua aplicabilidade na prática médica diária e na pesquisa clínica.

A todos os pesquisadores, professores e amigos e a todos os "não-pesquisadores", "não-professores" e "não-amigos" que compartilharam comigo seu saber, seus pressupostos, seus métodos e muitas vezes um afeto carinhoso.

E em especial:

Ao Prof. Roberto Pirajá Moritz de Araújo que, com sua exigência amiga e gentil, porém implacável e obstinada, ajudou-me a vencer a inércia do trabalho abandonado por concluir.

À estatística Ângela da Matta Silveira Martins - compartilhamos seis anos de trabalho, desde as etapas iniciais do planejamento, e de vida - que coloriu com rara combinação de profissionalismo, competência, imparcialidade, pontualidade, carinho e amizade cada uma de suas contribuições e de nossas reuniões.

À Antônia Schwinden que transformou a experiência de revisar o texto em um exercício de respeito à língua portuguesa, à inteligência, ao bom humor e ao meu estilo de redação.

Ao Prof. Ricardo Pasquini, orientador nos tempos da Residência Médica e, agora, da dissertação.

Relembro cada um de vocês e muitos dos momentos que compartilhamos.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - POPULAÇÃO DE DOADORES EM ESTUDO SEGUNDO O TESTE SOROLÓGICO PARA CMVH.....	73
TABELA 2 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO O ESTADO CIVIL.....	74
TABELA 3 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO POR NÍVEL SÓCIO-ECO- NÔMICO.....	74
TABELA 4 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A SITUAÇÃO DO DOADOR.....	75
TABELA 5 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO AS CONDIÇÕES DE PARTO.....	75
TABELA 6 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO O TIPO SANGÜÍNEO DO DOADOR.....	78
TABELA 7 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A RENDA FAMILIAR.....	78
TABELA 8 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA.....	79
TABELA 9 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO O SEXO.....	79
TABELA 10 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A RAÇA.....	80
TABELA 11 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO POR NÍVEL DE INS- TRUÇÃO.....	80
TABELA 12 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGA- TIVOS SEGUNDO A OCUPAÇÃO PRINCIPAL.....	81

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-CMVH.....	27
QUADRO 2 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-CMVH EM DOADO- RES DE SANGUE.....	29
QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS E SOROPOSITIVIDADE - SIGNIFICÂNCIA E MAGNITUDE DA ASSOCIAÇÃO.....	76
QUADRO 4 - SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA DAS DIFERENÇAS ENTRE OS DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS.....	82

RESUMO

Estudo transversal delineado com os objetivos de determinar a prevalência de anticorpos IgG anti-Citomegalovírus humano (CMVH) na população de doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, identificar características individuais dos doadores significativamente associadas com o estado sorológico do doador e de determinar quais características diferenciam a população de doadores soropositivos da população de doadores soronegativos. Mediu-se prevalência de anticorpos IgG anti-CMVH de 92,3% na população em estudo, composta de 565 doadores. A análise univariada determinou a correlação entre estado sorológico do doador e estado civil, nível sócio-econômico, tipo de parto e situação do doador. Estado civil não-casado, pertencer à classe social alta ou média-alta, renda familiar mensal igual ou superior a 11,2 salários-mínimos, ter nascido de parto em ambiente hospitalar, pertencer ao grupo sangüíneo AB e ter doado sangue para pacientes submetidos a transplante de medula óssea ou no momento do alistamento militar foram as variáveis relacionadas com chance maior de soronegatividade. A análise multivariada, Função Discriminante de Fisher, determinou o conjunto de características individuais que permite classificar um doador na população dos doadores soropositivos ou soronegativos.

ABSTRACT

A cross-sectional study was designed to determine the prevalence of Human Cytomegalovirus (HCMV) antibody in the blood donors population of the Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Also this study was conducted to identify the distribution of the variables significantly related to the blood donor serologic status and to determine what demographic data and epidemiological characteristics differentiate the HCMV-seropositive and the HCMV-seronegative blood donors populations. The study population consisted of 565 blood donors. The prevalence rate of HCMV IgG antibody was 92,3%. Univariate analysis showed that the serologic status correlated with marital and socioeconomic status, birth environment and type of donation. The variables positively related to chance of seronegativity were non-married status, high or middle-high socioeconomic status, annual income of U\$ 11.058,00 or higher, hospitalar based birth, AB blood group and being incoming recruit or bone marrow receptor blood donor. Multivariate analysis (Fisher Discriminant Function) identified what combination of the studied variables differentiate the seropositive and the seronegative blood donors populations and may then be used in the assignment of a blood donor to one of the two populations.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE QUADROS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1 HISTÓRICO.....	6
3.2 ESTRUTURA E BIOLOGIA VIRAL.....	24
3.3 DISTRIBUIÇÃO.....	26
3.4 FISIOPATOLOGIA VIRAL.....	30
3.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR CMVH.....	34
3.5.1 INFECÇÃO CONGÊNITA.....	35
3.5.2 INFECÇÃO PERINATAL.....	38
3.5.3 INFECÇÃO PRIMÁRIA PÓS-NATAL.....	39
3.5.4 INFECÇÃO EM IMUNODEPRIMIDOS.....	41
3.5.5 INFECÇÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS.....	43
3.5.5.1 TRANSPLANTE RENAL.....	44
3.5.5.2 TRANSPLANTE DE FÍGADO.....	46
3.5.5.3 TRANSPLANTE DE CORAÇÃO.....	47
3.5.5.4 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	49
3.6 TRANSFUSÃO DE SANGUE E DERIVADOS E RISCO DE CMVH- INFECÇÃO.....	52
4 DIAGNÓSTICO.....	56
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	62
5.1 POPULAÇÃO ALVO.....	62
5.2 DELINEAMENTO.....	62
5.3 DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA.....	63

5.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	63
5.5 PERÍODO DE AMOSTRAGEM.....	63
5.6 CRITÉRIO DE ELIGIBILIDADE DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	66
5.7 INSTRUMENTOS DA PESQUISA.....	66
5.8 TRATAMENTO DA ALÍQUOTA.....	67
5.9 TESTE DIAGNÓSTICO.....	67
5.10 TRATAMENTO DOS DADOS.....	68
5.11 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	68
5.11.1 PERDAS.....	68
5.12 VALIDADE INTERNA.....	69
5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
5.13.1 RENDA FAMILIAR.....	72
5.13.2 PROFISSÃO.....	72
5.13.3 PROCEDÊNCIA E RESIDÊNCIA ATUAL.....	72
5.13.4 BENS.....	72
5.13.5 NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO.....	72
6 RESULTADOS.....	73
6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	81
7 DISCUSSÃO.....	84
7.1 APLICABILIDADE, TENDÊNCIAS E PERSPECTIVAS.....	93
8 CONCLUSÃO.....	96
ANEXO 1 - TRIAGEM DO DOADOR.....	97
ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DA PESQUISA.....	99
ANEXO 3 - ESPECIFICAÇÃO NUMÉRICA DAS VARIÁVEIS.....	105
ANEXO 4 - GRUPO OCUPACIONAL - IBGE.....	115
ANEXO 5 - NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO.....	120
ANEXO 6 - TABELAS.....	127
ANEXO 7 - FÓRMULAS.....	134
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	138

1 INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus humano (CMVH) - cito, do grego *kyto*, célula, cavidade, vaso; megalo, do grego *mégas*, *megále*, *méga*, grande; grandemente, muito -, maior vírus do grupo dos herpes vírus humanos, considerado o "parasita quase perfeito", explicita na origem de seu nome uma de suas mais importantes características, a de induzir alterações morfológicas nas células que infecta - aumento significativo do volume celular e corpos de inclusão intranucleares e citoplasmáticos perinucleares (CUNHA, 1982; BHUMBRA; NANKERVIS, 1983).

De 1881 e 1904, anos de publicação dos primeiros relatos sobre o achado de células morfológicamente alteradas classificadas como protozoário-símile, até os dias de hoje, pode-se considerar uma espiral francamente ascendente a representação gráfica da importância e evolução da pesquisa e do conhecimento médico-científico sobre o CMVH, principalmente quanto a suas características fundamentais: ubiquidade, nosologia e freqüência.

O CMVH é um agente ubíquo, que infecta 60 a 80% dos indivíduos em países desenvolvidos e virtualmente 100% da população dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. A maioria dessas infecções é assintomática, função da forma de desenvolvimento do CMVH, que vive em equilíbrio com as defesas imunes do hospedeiro desenvolvidas para controlar a infecção (KRECH, 1973; KRECH; TOBIN, 1981).

As tentativas de equilíbrio e existência pacífica são, entretanto, infrutíferas quando a resposta imunológica do hospedeiro é imatura, como em fetos e recém-natos, ou está comprometida, como em crianças portadoras de síndromes de imunodeficiência, em receptores de transplantes, em pacientes portadores de neoplasias ou da síndrome de imunodeficiência adquirida

(SIDA) e em pacientes submetidos a injúrias severas, como as cirurgias de grande porte, os politraumatizados, os grandes queimados e os politransfundidos (BAUMGARTNER et al., 1982; SANDLER; GRUMET, 1982).

Os estados debilitantes aumentam não só o risco individual de CMVH-infecção mas também a probabilidade de a infecção causar doença grave (DEMMLER et al., 1987).

O CMVH apresenta transmissão vertical e horizontal que depende de exposição a sangue ou secreções contaminados ou de contato íntimo, o que, segundo alguns autores, classificaria a infecção por CMVH como integrante do grupo das "doenças do beijo" (STERN; ELEK, 1965; COLLABORATIVE STUDY, 1970; WELLER, 1971b; SAROV et al., 1983; PANNUTI, 1984; DEMMLER et al., 1986).

A transmissão venérea entre adultos e a orofaríngea entre crianças são as formas mais freqüentes de contaminação, além da transmissão via placenta, leite materno, órgãos e tecidos transplantados e derivados sanguíneos (LAMBERSON et al., 1984; AHLFORS; IVARSSON, 1985; ARTIEDA et al., 1986).

O CMVH tem sido relacionado, etiologicamente, com quadros clínicos que variam desde a forma clássica da doença de inclusão citomegálica à morte intra-uterina, prematuridade, alterações congênitas, síndrome mononucleose-símile, síndrome pós-perfusão e pneumonia intersticial em pacientes transplantados (HUANG et al., 1976).

O CMVH é o principal agente etiológico das infecções virais congênitas do homem, com incidência de 0,2 a 2,5% entre todos os nascidos vivos (STERN, 1968; HANSHAW, 1971; STAGNO, 1980; 1982; KINNEY et al., 1985; PASS, 1985; PANNUTI, 1987), dos quais 5 a 10% manifestarão sintomas clínicos da doença. Destes, aproximadamente 17% sofrerão dano irreversível do sistema nervoso central (SNC), classificando a infecção intra-uterina por CMVH como a causa mais freqüente de retardo mental entre as infecções

virais e a segunda entre as causas gerais, superada somente pela síndrome de Down (HANSHAW, 1971; AHLFORS et al., 1978; GRIFFITHS; GRUNDY, 1987).

Infecção disseminada por CMVH é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de SIDA e está relacionada com a redução da sobrevida do enxerto em pacientes submetidos a transplante renal. Pneumonia secundária a CMVH é o maior determinante isolado de mortalidade após o transplante de medula óssea (ONORATO et al., 1985; GRIFFITHS; GRUNDY, 1987).

A transmissão de CMVH via transfusão de sangue é uma importante causa de infecção, especialmente para prematuros de baixo peso e pacientes imunodeprimidos (PASS, 1985).

Revisando estudos publicados entre 1966 e 1988, TEGTMEIER (1989) observou que a prevalência de infecção por CMVH em crianças e adultos imunocompetentes submetidos a transfusão de sangue variou de 0,9 a 100% entre os CMVH-negativos e de 3 a 100% entre os soropositivos. Entre os recém-nascidos de baixo peso a prevalência variou de 2 a 32%.

PRINCE (1971) relatou uma prevalência de infecção por CMVH de 7% em 59 pacientes transfundidos com uma unidade de sangue, de 21% em 72 pacientes politransfundidos e de 52% em 21 pacientes transplantados e imunodeprimidos.

A prevalência da infecção por CMVH, caracterizada pela presença de anticorpos anti-CMVH, varia dentro e entre países e depende de alguns fatores, notadamente idade, sexo, raça, nível sócio-econômico, condições de higiene e pode ser modificada pelo comportamento sexual (CHANDLER et al., 1985a; 1985b).

IKRAM et al. (1983) mediram prevalência de 90% em homossexuais masculinos, significativamente maior que a de 62% observada em doadores de sangue do sexo masculino. Entre as diversas práticas sexuais investigadas, a

relação ano-genital passiva foi a única associada com maior prevalência de CMVH-infecção (MINTZ et al., 1983; VILLEGAS GONZÁLES et al., 1988).

Entre doadores de sangue norte-americanos a menor frequência de anticorpos anti-CMVH, 17%, foi observada entre os de sexo masculino e menores de 23 anos de idade; a maior, 89%, em doadores com 65 anos de idade ou mais. As mulheres apresentaram uma prevalência maior de anticorpos quando comparadas aos homens, independente da faixa etária. Variações significativas também foram observadas quando comparadas as regiões norte e sul. Prevalências de 30 a 40% foram medidas entre doadores de centros hematológicos localizados no norte do país (Boston, Saint Paul e Siracusa, NY) e maiores de 65% entre os de centros localizados ao sul (Atlanta e Nashville, Tenn) (TEGTMEIER, 1989).

Considerando que um conjunto de dados, embora defina com acurácia a população estudada e possa ser aplicável a populações com características semelhantes, não suporta extrapolação indiscriminada a populações de diversas partes do mundo, podendo gerar probabilidades e pressupostos que não correspondem à realidade de determinado grupo populacional, delineou-se um estudo transversal para determinar a distribuição de frequência da infecção por CMVH entre os doadores de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, identificar algumas das características individuais dos doadores que se relacionem com essa distribuição e definir se a população de doadores soropositivos é diferente da população de doadores soronegativos.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO 1 - Determinar a prevalência de anticorpos IgG anti-CMVH na população de doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

OBJETIVO 2 - Testar a hipótese que pressupõe ser a população de doadores soropositivos diferente da população de doadores soronegativos.
Onde:

H₀: População de doadores soropositivos = população de doadores soronegativos.

H₁: População de doadores soropositivos \neq população de doadores soronegativos.

OBJETIVO 3 - Determinar as características individuais dos doadores associadas com soronegatividade para CMVH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

O Citomegalovírus humano (CMVH) se caracteriza por sua capacidade de induzir inclusões intranucleares e citoplasmáticas nas células que infecta.

Diversos pesquisadores citam Jesionek e Kiolemenoglou que, em 1904, descreveram, pela primeira vez na literatura médica, células aumentadas de volume que chamaram de protozoário-símile, observadas nos rins, pulmões e fígado de um feto de oito meses, em estreita associação com lesões de sífilis congênita (GOODPASTURE; TALBOT, 1921; JACKSON, 1922; VONGLAHN; PAPPENHEIMER, 1925; FARBER; WOLBACH, 1932; BARBOSA et al., 1959; BHUMBRA; NANKERVIS, 1983; SINNOTT; CANCIO, 1987 e VILLEGAS GONZÁLES et al., 1988).

Descreveram os autores, segundo a leitura de GOODPASTURE; TALBOT (1921),

essas extraordinárias estruturas como medindo, em média, entre 20 e 30 micra de diâmetro, usualmente de forma oval, apresentando zona cuticular bem definida, embora não fortemente corada, com aparência de cápsula. Os núcleos eram grandes, excêntricos, cada um contendo um corpo nuclear central pronunciado e circundado por duas zonas bem definidas: a interna escura, a externa clara. O núcleo, em sua totalidade, aparenta estar separado do corpo celular por uma membrana. Na zona externa clara do núcleo foram encontrados grânulos esféricos e escuros de tamanhos diferentes, com 1 micron em média. A largura do núcleo, incluindo a membrana, era de 10 micra. O corpo celular continha vários grânulos, especialmente numerosos no polo oposto ao núcleo, enquanto próximo ao núcleo apresentava vacúolos esféricos. Células com essa descrição foram encontradas em grande número nos rins, (...), pulmões e fígado.

De acordo com diversas fontes da literatura consultada, a divulgação do trabalho de Jesionek e Kiolemenoglou teria incentivado Ribbert a publicar pouco tempo depois, ainda em 1904, o relato de suas observações sobre o achado de células volumosas com inclusões citoplasmáticas e intranucleares nos rins de um recém-nascido luético, estudado em 1881, e na glândula parótida de duas crianças não-sifilíticas, com três e doze meses de idade,

estudadas mais tarde (GOODPASTURE; TALBOT 1921; JACKSON 1922; SMITH; VELLIOS, 1950; BARBOSA et al., 1959; SINNOTT; CANCIO 1987; VILLEGAS GONZÁLES et al., 1988 e TEGTMEIER, 1989). No entanto, BARBOSA et al. (1959) relatam a existência de uma publicação de Ribbert, datada de 1881, sobre o caso do recém-nascido luético.

Após essas publicações, diversos pesquisadores, em geral patologistas, citados por GOODPASTURE; TALBOT (1921), VONGLAHN; PAPPENHEIMER (1925), FARBER; WOLBACH (1932) e CAPPELL; MCFARLANE (1947), relatam casos semelhantes: em 1907, Löwenstein observou inclusões intranucleares na parótida de 4 entre 30 crianças estudadas, de 2 a 24 meses de idade; entre 1910 e 1912, Pisano e Mouchet publicam o achado de corpos intranucleares em um natimorto e em um recém-nascido luético com 8 dias, respectivamente; em 1910, Smith e Weidman relatam o achado de células semelhantes em cortes de pulmões, fígado e rins de um natimorto não-sifilítico; Pettavel, em 1911, descreve alterações degenerativas nas células epiteliais da tireóide de um prematuro com 10 dias, que na revisão do material estudado foram identificadas como corpos de inclusão, embora o autor não as tivesse assim reconhecido; em 1915, Smith e Weidman publicam o seu segundo caso, o de uma criança com 2 meses de idade, com diagnóstico clínico de sífilis, não confirmado pela história nem pelo teste de Wassermann, que teve como *causa mortis* o diagnóstico de pneumonia subaguda organizada, com células volumosas encontradas somente nos pulmões.

Nesses relatos encontrados ou citados na literatura, a maioria dos pesquisadores refere-se a uma possível origem protozoária para as alterações observadas. Jesionek e Kiolemenoglou submeteram suas preparações ao então eminente protozoologista Richard Hertwig que entendeu as estruturas poder representar um tipo de gregarina. Ribbert procurou a opinião de Ehlers e Rhumbler, biólogos, que estabeleceram não haver critério morfológico que

invalidasse o caráter protozoário das células. Löwenstein consultou o Professor Ludwig que as identificou como protozoários. Smith e Weidman classificaram as células que encontraram como endamebas e deram-lhes o nome de *Endamoeba mortinatalium*, concluindo, "não pode ser considerado seriamente que essas estruturas sejam outras que não parasitas protozoários". Exceto Pisano, em 1910 e De Lange e Müller, em 1922, relatores de um e três casos, respectivamente, que atribuíram as inclusões observadas a alguma forma de degeneração celular até então desconhecida.

Em 1920, JACKSON (1920) descreve, pela primeira vez em animais experimentais, alterações celulares observadas, por acaso, em glândulas salivares de 26 entre 48 cobaias, que entendeu deverem-se a alguma infecção protozoária. Alterações semelhantes, em glândulas salivares de cobaias normais, foram descritas por GOODPASTURE; TALBOT (1921).

Em sua publicação de 1921, os autores relatam o caso de uma criança com 6 semanas de idade, propondo a origem tecidual dessas células, seu transporte através da corrente sangüínea e o caráter regressivo de alterações morfológicas tão peculiares, pelo qual algumas células se tornariam independentes do tecido de origem e talvez capazes de circular, exibindo certa semelhança com os protozoários. Ao exame microscópico do tecido pulmonar disseram que pode se perceber facilmente que essas células se originam da metamorfose daquelas que se situam junto à membrana endotelial de pequenas veias e capilares, pertencentes ao grupo das então conhecidas como "grandes células mononucleares circulantes". Observaram os autores:

a primeira evidência de transformação é a presença de um pequeno corpo intranuclear eosinofílico com características de nucléolo, a cromatina nuclear agrega-se e a massa nuclear torna-se clara e vazia. Coincidentemente, a célula aumenta de tamanho e o citoplasma torna-se mais basófilo. Algumas vezes grânulos ou delgados bastonetes eosinofílicos podem ser vistos no citoplasma. O corpo nuclear central continua a aumentar e com isto o núcleo e o corpo celular aumentam significativamente até se tornar relativamente enormes. O núcleo pode apresentar forma de ferradura, contendo corpo intranuclear de formato semelhante e alongado. Células nesse estágio de transformação, algumas vezes, aparecem ocupando parcialmente um vaso ou inteiramente livres no lúmen capilar. Do mesmo modo, podem ser encontradas entre as células epiteliais dos brônquios ou no lúmen brônquico, onde, geralmente, estão solitárias ou, às vezes, em grupos de três ou quatro, especialmente nos alvéolos.

Evidentemente, após ter acesso à corrente sangüínea, pelo endotélio das veias brônquicas, são carregadas até os rins, onde podem ser encontradas albergadas nos capilares glomerulares (....). Ocasionalmente células desse tipo são encontradas no fígado, no espaço porta, provavelmente transportadas pela corrente sangüínea, e alojadas nos capilares (....). Essas células não foram observadas em outros órgãos além dos pulmões, rins e fígado.

Ainda segundo GOODPASTURE; TALBOT (1921), a transformação mais evidente é a proeminência do corpo intranuclear acidófilo que, nos estádios bem desenvolvidos, é, talvez, o componente estrutural conspícuo. Variação estrutural semelhante fora descrita por TYZZER (1906) no corpo intranuclear de células epiteliais e endoteliais das lesões cutâneas da varicela, observadas em adultos do sexo masculino, internos na Prisão de Bilibid, Manila, Filipinas.

A presença de transformação celular tão característica e facilmente reconhecível, e atribuída a um novo tipo de citomorfose, dever-se-ia mais a um efeito da inflamação crônica sobre certas células ainda não estáveis na criança e no adulto do que à presença de alguma doença em especial. Não havia, até aquele momento, no entendimento dos pesquisadores, evidência que suportasse a possibilidade de uma infecção intranuclear desconhecida induzir essa transformação. Eles propuseram, então, o termo **citomegalia** para caracterizar o notável aumento de volume das células afetadas e, ao mesmo tempo, distingui-lo daquelas formas de aumento celular incluídas no termo genérico de células gigantes (GOODPASTURE; TALBOT 1921).

JACKSON (1921), em 1921, descreve o achado de alterações morfológicas nas células renais de um menino com 15 meses de idade, que classificou com ameba-símile e considerou semelhante às estruturas descritas por Jesionek e Kiolemenoglou.

Enquanto pesquisadores como Jesionek e Kiolemenoglou, Ribbert, Smith e Weidman e Jackson relacionavam etiologicamente inclusões nucleares à presença de parasitas, amebas ou esporozoários, GOODPASTURE; TALBOT (1921) relacionavam-nas com degeneração nuclear. Lipschütz em 1921, citado por COLE; KUTTNER (1926), no entanto,

considerava que os corpos ou estruturas intranucleares representariam corpos de inclusão nuclear.

Lipschütz teria sido o primeiro pesquisador a publicar estudos cuidadosos sobre inclusões intracelulares em lesões secundárias a *Herpes virus*, *Herpes zoster* e *Herpes vaginallis* e em interpretá-las como expressão ou resultado de um vírus intranuclear (VONGLAHN; PAPPENHEIMER, 1925; COLE; KUTTNER, 1926).

Lauda, citado por VONGLAHN; PAPPENHEIMER (1925), publica, em 1923, resultados de seus estudos sobre inclusões intranucleares observadas em lesões herpéticas e em células ganglionares e gliais de coelhos portadores de encefalite herpética, propondo que as inclusões seriam o resultado de um processo de degeneração e destruição nuclear.

Em 1925, VONGLAHN; PAPPENHEIMER (1925) publicam o caso de um homem com 36 anos de idade, primeiro relato em um adulto, com células aumentadas de volume, às vezes multinucleadas, e com inclusões intranucleares, observadas no intestino, pulmões e fígado, relacionando sua presença com um vírus idêntico ou muito semelhante aos do grupo herpes, considerada a semelhança morfológica dessas alterações celulares com as produzidas pelo herpes espontâneo ou experimental e situações correlatas como varicela, herpes zoster e herpes labial. Dizem os autores: "nós estamos, obviamente no início de nosso conhecimento sobre esse interessante grupo de doenças e seria prematuro afirmar que o caso apresentado ilustra uma doença, até agora desconhecida, causada por um vírus pertencente ao grupo dos herpes vírus."

Walz, em 1926, citado por FARBER; WOLBACH (1932) e CAPPELL; MCFARLANE (1947) observa inclusões no pâncreas, rins, fígado, pulmões e tireóide de um recém-nascido.

Também em 1926, COLE; KUTTNER (1926) publicam os resultados do estudo das glândulas submaxilares em 75 cobaias maiores de 6 meses e

em 43 com menos de 1 mês, delineado com o objetivo de definir o significado das alterações nucleares observadas por diversos pesquisadores, se lesões características da ação de um vírus filtrável ou se representariam alguma forma de degeneração celular.

Células aumentadas de volume, com estrutura nuclear alterada e geralmente circundadas por reação mononuclear, foram observadas em 84,0% (63/75) e 6,9% (3/43) das glândulas estudadas. Tais estruturas, relatam os autores,

são células epiteliais aumentadas de tamanho com núcleo apresentando características semelhantes às dos núcleos das células atípicas das lesões do *Herpes simplex* (....). A semelhança dessas células, exceto pelo tamanho, com as células atípicas das lesões causadas por vírus filtráveis sugere que podem ser resultantes da infecção por um agente similar.

Em suas conclusões caracterizam o vírus como um agente infeccioso espécie-específico, filtrável, termolábil - destruído pela exposição a 54°C durante 60 minutos - e resistente a glicerol 50% durante 28 dias.

Em 1930, Wagner, citado por FARBER; WOLBACH (1932) E CAPPELL; MCFARLANE (1947), relata o achado de inclusões intracelulares nos pulmões, rins, fígado, pâncreas, tireóide, epidídimo e glândulas sublinguais de um prematuro com 14 dias de vida e na parótida de 4 crianças menores de 2 anos.

Em 1932, FARBER; WOLBACH (1932) publicam suas observações sobre o achado de inclusões nas glândulas salivares de 22 de 183 (12,0%) crianças com menos de 17 meses necropsiadas no Children's Hospital, em Boston, acrescido de dois casos antigos com inclusões em parótidas e glândulas submaxilares e de dois casos com comprometimento visceral, somando 26 aos 25 casos que encontraram na literatura. Concluíram que:

- a) as inclusões observadas são semelhantes às aquelas encontradas nas glândulas submaxilares de cobaias e às inclusões das doenças causadas por vírus filtráveis;

- b) não há associação com algum sinal ou sintoma clínico específico para a doença;
- c) a prevalência observada sugere a existência de uma doença ocasionada por vírus filtráveis em crianças;
- d) não há variação sazonal;
- e) a distribuição entre os sexos é semelhante.

Em 1934, MCCORDOCK; SMITH (1934) publicam os resultados de estudo planejado com o objetivo de determinar a relação entre as inclusões intracelulares, observadas por diversos pesquisadores em glândulas salivares e outros órgãos de crianças, e as inclusões observadas por McCordock em necropsias de crianças com coqueluche de evolução fatal.

Nesse estudo relataram o achado de inclusões intranucleares em glândulas salivares de sete entre 60 necropsias consecutivas, excluídos os casos de coqueluche, e em dois dos 90 controles e sugeriram que:

- a) nos casos de coqueluche as inclusões poderiam dever-se a um vírus endógeno latente ou a um vírus que se alojaria nos pulmões, como um segundo invasor, durante o curso da doença;
- b) o quadro clínico diagnosticado como coqueluche, estaria, na realidade, relacionado a outra doença de etiologia viral, clinicamente confundível com um grupo de casos que se manifestariam com sintomas semelhantes mas causados pelo *Bacillus pertussis*.
- c) as inclusões observadas na coqueluche e em outras situações, embora morfolologicamente idênticas, representariam a ação de mais de um vírus;
- d) as inclusões intranucleares seriam resultantes da presença de um único vírus. Assim, o vírus associado com a coqueluche seria a causa das inclusões observadas em outras situações não relacionadas, e as crianças que apresentassem tais inclusões pode-

riam ser classificadas como portadoras ou como sem evidência clínica de doença.

Os autores sugeriram, também, pela primeira vez na literatura consultada, uma relação entre pneumonia intersticial, vírus e bactéria.

Em 1938, Prawirohardjo, citado por WYATT et al. (1950) e SMITH; VELLIOS (1950), publica prevalência de inclusões em glândulas salivares em 32% das necropsias de rotina realizadas em crianças.

Em 1950, WYATT et al. (1950) apresentam uma revisão de 67 casos de literatura, publicados entre 1904 e 1949, envolvendo adultos (sete casos) e crianças (60 casos) acrescida do relato detalhado de seis casos estudados pelos autores, cinco retirados de um total de 461 necropsias consecutivas realizadas em natimortos e crianças abaixo de 5 anos de idade nos hospitais pertencentes ao Saint Mary's Group of Hospitals e Saint Mary's Infirmary. O sexto caso era procedente do Saint Louis City Hospital.

Nesse momento, Wyatt e seus colaboradores definiram a doença de inclusão, observada em vida, como uma doença febril aguda ou subaguda, com quadro clínico proteiniforme, ainda pobremente caracterizado, que apresenta como critério diagnóstico a presença de inclusões citoplasmáticas e nucleares específicas em vários órgãos. Propuseram a adoção do termo **doença de inclusão citomegálica** para as formas localizada e latente da doença e o termo **doença de inclusão citomegálica generalizada** para os casos sintomáticos e os de evolução fatal. Sugeriram que inclusões encontradas nas glândulas salivares de 10 a 32% das crianças falecidas por diversas causas indicariam a possibilidade de latência ou de uma forma assintomática da infecção e estabeleceram:

- a) a etiologia viral da doença de inclusão em seres humanos, já comprovada em roedores e macacos, sendo agente etiológico o **Vírus das Glândulas Salivares**;
- b) a possível transmissão transplacentária da doença;

- c) o comportamento não saprofítico do vírus, como julgaram alguns e, sim, sua característica de agente necrotizante e causa freqüente de óbito em crianças e fetos;
- d) a capacidade de latência da infecção que poderia ser reativada em situações clínicas debilitantes;
- e) a viabilidade do diagnóstico de inclusão pelo estudo citológico esfoliativo da urina, nos casos suspeitos de doença generalizada com comprometimento renal;
- f) as características morfológicas das células com inclusão são patognomônicas da doença;
- g) o quadro clínico variável, desde doença febril aguda ou subaguda com manifestações proteiformes até doença grave e fatal;
- h) a distribuição universal da infecção, confirmada pela publicação de casos ocorridos na Europa em 1904, nos Estados Unidos em 1932, 1934 e 1942, na China em 1934, nas Índias Germânicas em 1941 e na Inglaterra e Canadá em 1947.

Assim sendo, a expressão **manifestações clínicas proteiformes**, usada para descrever o quadro clínico da doença de inclusão citomegálica e atribuída, na literatura consultada, a Thomas H. Weller (WELLER, 1971a; 1971b), deve-se, na verdade, à contribuição de WYATT et al. (1950).

Ainda em 1950, SMITH; VELLIOS (1950) apresentam uma revisão dos casos de doença de inclusão que encontraram na literatura (69 em crianças e nove em adultos) e de 20 novos casos em recém-natos e crianças de até 3 anos e 6 meses, quatro oriundos do Departamento de Patologia da Universidade de Washington e 16 observados entre 1.411 necropsias realizadas no Saint Louis Children's Hospital entre 1934 e 1949, inclusive, atribuindo a etiologia da doença ao Vírus das Glândulas Salivares. Analisando o quadro clínico dos casos publicados, observaram que em recém-natos e crianças de até 2 meses de idade a doença manifestou-se, freqüentemente,

por alterações hematológicas, como hematopoese extramedular, trombocitopenia e púrpura, icterícia e/ou injúria hepática. Analisando a infecção fetal e do recém-nato especularam a possibilidade de infecção materna latente ou inaparente disseminar o vírus pela corrente sangüínea com contaminação do tecido fetal.

Também, CAPPELL; MCFARLANE (1947) relatam situações em que as manifestações da doença de inclusão foram atribuídas à anemia hemolítica e apontam para uma possível confusão entre doença de inclusão e sífilis congênita na literatura mais antiga e com eritroblastose fetal e doença hemorrágica do recém-nato na literatura recente. Hipótese confirmada por WELLER; HANSHAW (1962) que, em 1962, observariam que, em alguns pacientes institucionalizados, as seqüelas de dano cerebral atribuídas a uma suspeita de eritroblastose são, na verdade, expressão da ação do CMVH.

Embora não tenham definido os fatores que predispoem à infecção generalizada em crianças mais velhas e em adultos, SMITH; VELLIOS (1950) observaram dois pacientes com pneumonia intersticial como causa ou fator importante de óbito em situação clínica de reconhecido comprometimento do metabolismo celular: deficiência de vitamina A e doença nutricional em mulher de 63 anos e paciente portador de leucemia em uso de ácido 4-aminopteroaspártico há mais de cinco e meio meses. Os autores estabeleceram, assim, a relação entre doença generalizada e o estado hoje conhecido como de imunodepressão, o que já tinha sido sugerido por WYATT em 1950 (WYATT et al., 1950).

Em 1956, SMITH (1956) e ROWE et al. (1956) relatam, em estudos independentes, o isolamento do Vírus das Glândulas Salivares em cultura de fibroblastos humanos.

Smith em culturas inoculadas com material preparado com tecido de glândulas salivares obtidas de necropsias realizadas em crianças menores de 3 anos de idade, uma portadora de doença de inclusão citomegálica e outra de

carcinoma adrenal cortical. ROWE, a partir de tecido adenóide obtido de adenóide-tonsilectomia em crianças de 6, 7 e 11 anos.

Smith confirma suas características de agente infeccioso filtrável e espécie-específico, já sugeridas por COLE; KUTTNER (1926).

Rowe identifica três cepas do vírus que denomina AD162, AD169 e AD182 e detecta a presença de anticorpos anticepa AD169 pelo teste de fixação do complemento, com prevalência de soropositividade de 81,0% (42/52) entre os indivíduos maiores de 35 anos e de 48,8% (141/289) na população geral, de 6 meses a acima de 35 anos. Comparando a soropositividade medida pelo teste de fixação do complemento com a do teste de neutralização, observou resultados semelhantes entre crianças e adultos jovens e divergentes entre os maiores de 35 anos - dois soros com resultado discutível e três com resultado negativo pelo teste de fixação do complemento foram considerados positivos pelo teste de neutralização - e sugeriu que o perfil sorológico é semelhante ao do *Herpes simplex* e compatível com o conceito de latência.

Em 1957, WELLER et al. (1957) publicam o resultado de seus estudos sobre o isolamento de agentes indutores de inclusões intranucleares em material obtido de biópsia hepática, amostra de urina e biópsia hepática e amostra de urina em crianças com idades de 3 meses (K. Davis), 5 dias (B. Kerr) e 6 semanas (E. Esp), respectivamente, portadoras de uma síndrome que os autores consideraram semelhante à doença de inclusão citomegálica. Relatam a presença do vírus na urina de uma das crianças estudadas (bebê Kerr) durante 91 dias, sugerindo a provável valorização da virúria como critério diagnóstico. A pesquisa de anticorpos anti-agente Davis pelo teste de neutralização, realizada em 88 indivíduos selecionados ao acaso, revelou uma prevalência de 14 (15,9%) testes positivos, 59 (67,0%) negativos e 15 (17,0%) testes com resultados discutíveis.

No mesmo ano, FARIA (1957) publica os sete primeiros casos de citomegalia registrados no Brasil, em crianças de 3 meses a 4 anos de idade, observados entre necropsias de rotina realizadas em São Paulo. Cita, também, comunicação pessoal de Fialho sobre achado de casos semelhantes no Rio de Janeiro.

Em 1959, BARBOSA et al. (1959) publicam três de quatro casos observados entre 60 necropsias realizadas em crianças de até 2 anos de idade, no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Ainda em 1959, VERONESI (1959) publica os resultados do primeiro inquérito sorológico realizado no Brasil com o objetivo de medir a frequência da infecção por CMVH entre crianças brasileiras, utilizando o teste de fixação do complemento anticepa AD169 do CMVH. Estudando uma população de 41 crianças entre 8 meses e 4 anos de idade, observou prevalência de soropositividade em 60,9% dos casos estudados. Relata, também, pela primeira vez na literatura brasileira consultada, o achado de células de inclusão citomegálica no sedimento urinário de uma criança de 3 anos de idade, internada com diagnóstico de síndrome nefrótica, sarampo e broncopneumonia na Clínica de Doenças Infecciosas e Tropicais do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Em 1960, WELLER et al. (1960) propõem que os agentes conhecidos como Vírus das Glândulas Salivares ou Vírus da Doença de Inclusão Citomegálica sejam denominados como pertencentes ao grupo dos **Citomegalovírus**, evitando, assim, os possíveis enganos e dificuldades sugeridos pela nomenclatura em uso, considerando que as glândulas salivares são apenas um dos muitos órgãos atingidos pelo vírus e que a doença de inclusão citomegálica é somente uma das diversas formas clínicas da infecção viral. Sugerem, também, que os vírus do grupo Citomegalovírus representariam um grupo não antigenicamente homogêneo e que os Citomegalovírus do homem se

classificariam em vários sorotipos, dois já definidos, AD169 e Davis, e duas cepas ainda em estudos, Kerr e Esp.

Em 1960, KREEL et al. (1960) publicam estudo conduzido com 20 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta e realizado com o objetivo de identificar as complicações pós-operatórias das cirurgias bem-sucedidas. Observaram, então, um grupo de alterações clínicas que denominaram **síndrome pós-perfusão**, caracterizada por anemia, leucocitose, hematúria, albuminúria, febre e a presença de linfócitos atípicos no sangue periférico, morfológicamente semelhantes aos observados na mononucleose infecciosa, embora todos os pacientes, exceto um, tenham apresentado pesquisa de anticorpos heterófilos negativa.

Em 1964, SMITH (1964) relata o achado de nove (5,2%) casos de síndrome mononucleose-símile entre 173 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta, no período entre 01 de janeiro de 1961 e 31 de julho de 1963, no Hammersmith Hospital em Londres, caracterizada, principalmente, por presença de febre, esplenomegalia, linfócitos atípicos no sangue periférico, teste de Paul-Bunnell negativo em todos os casos e comprometimento cutâneo do tipo rubeoliforme em quatro dos nove casos. Observando que o uso de grandes volumes de transfusão de sangue foi comum a todos os casos, o autor sugeriu como etiologia uma doença viral relacionada com a mononucleose infecciosa e transmitida por transfusão de sangue.

Em 1965, KLEMOLA; KÄÄRIÄINEN (1965) relacionam, etiologicamente, CMVH e síndrome mononucleose-símile, com pesquisa de anticorpos heterófilos negativa, ao observar títulos elevados de anticorpos anti-CMVH pelo teste de fixação de complemento em 18 dos 20 casos estudados e em nenhum dos 308 controles.

Em 1966, KÄÄRIÄINEN et al. (1966) publicam a observação de quatro casos de síndrome mononucleose infecciosa-símile, com presença de anticorpos anti-CMVH, relacionados com transfusão de sangue - em três casos

durante cirurgia cardíaca, duas a céu aberto, e em um com uso de sangue fresco em paciente de 37 anos que necessitou curetagem para tratamento de metrorragia. Consideram a possível transmissão do agente etiológico via sangue transfundido e sua provável sensibilidade ao armazenamento, observando que era sangue fresco o geralmente utilizado para perfusão em cirurgias cardíacas.

Também em 1966, HORTON (1966) relata três casos de síndrome mononucleose infecciosa-símile após transfusão de sangue observados entre 250 cirurgias cardíacas com perfusão, sugerindo que a ocorrência da síndrome se relacionaria mais com o grande número de doadores envolvidos nesses casos do que com o período de armazenamento do sangue utilizado.

Em 1967, HENSON (1967) relata um caso de doença de inclusão citomegálica em adulto politraumatizado submetido a múltiplas transfusões de sangue.

Também em 1967, MURPHY; ARNOLD (1967) relatam um caso de infecção por CMVH em mulher de 54 anos que necessitou transfusão de sangue durante cirurgia ginecológica. Embora não tenham definido a origem do vírus, os pesquisadores observaram que um dos dois doadores do sangue que a paciente recebeu apresentava sorologia positiva para CMVH.

Em 1968, EMBIL et al. (1968) publicam uma prevalência de infecção por CMVH de 41,2% (7/17), em crianças de 3 a 15 anos submetidas a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, no período entre julho de 1966 e janeiro de 1968, cinco com quadro clínico compatível com a síndrome pós-perfusão e duas assintomáticas. Todas receberam transfusão de sangue de 5 a 10 doadores em média, com período de armazenamento inferior a 24 horas.

Também em 1968, LANG et al. (1968) relatam quatro casos de síndrome mononucleose-símile entre 131 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta, no Massachusetts General Hospital, entre abril e setembro de

1967. CMVH foi isolado na urina em todos os casos e no sangue periférico, associado com leucócitos, em 3 casos.

Ainda em 1968, PALOHEIMO et al. (1968) observaram uma prevalência de infecção por CMVH em 30,2% (19/63) dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta com circulação extracorpórea e uso de sangue fresco e em nenhum dos controles, pacientes submetidos a cirurgia cardíaca sem circulação extracorpórea e a transfusão de sangue citratado. Os autores sugeriram que se a infecção por CMVH após cirurgia cardíaca for transmitida pelo sangue transfundido então a prevalência de doadores portadores de CMVH deve ser elevada e relatam que mais da metade dos doadores estudados apresentava sorologia positiva para CMVH.

Em 1969, LANG; HANSHAW (1969) publicam os resultados do estudo de quatro pacientes com síndrome de pós-perfusão, sugerindo que a infecção por CMVH seria primária e o vírus transmitido por transfusão de sangue fresco, com a fração rica em leucócitos, considerando que a pesquisa de anticorpos anti-CMVH pelo teste de fixação do complemento foi negativa no soro pré-operatório e que o vírus foi recuperado do sangue somente quando associado com plasma rico em leucócitos ou leucócitos lavados e não com plasma puro ou eritrócitos lavados. CMVH foi isolado da urina de um dos quatro doadores de sangue fresco para um paciente do estudo, três meses após a cirurgia, fato que, embora possa estar relacionado com o acaso, ocorreu em menos de 1% de uma população de adultos aparentemente normais estudada por STERN (1968).

Em 1969, MCCRACKEN et al. (1969) publicam os resultados de seus estudos com 20 recém-nascidos portadores de doença de inclusão citomegálica, observados entre os nascidos-vivos da região de Nova Iorque, entre junho de 1959 e agosto de 1963 - incidência de 1/3.300 nascidos-vivos -, acompanhados por período que variou de 1 a 9 anos entre os que sobreviveram. Dois casos, com doença adquirida após o período neonatal, estavam

relacionados com ex-sangüíneo transfusão, embora os pesquisadores não tenham conseguido estabelecer uma relação causa-efeito entre ambas.

Ainda em 1969, FOSTER; JACK (1969) apresentam os resultados de estudo prospectivo conduzido, na Austrália, com 11 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta e seus doadores de sangue. Sugeriram o termo **mononucleose pós-transfusão** como mais adequado para a síndrome até então conhecida como síndrome de pós-perfusão, considerando sua ocorrência após transfusão de sangue fresco, independente de perfusão. E concluíram que a mononucleose pós-transfusão pode ser de origem endógena ou exógena.

Em 1971, PERHAM et al. (1971) publicam o primeiro relato encontrado na literatura analisada relacionando transfusão de sangue de doadores soronegativos para CMVH e o não desenvolvimento de infecção por CMVH. Estudando 10 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca aberta que receberam transfusão de sangue fresco de 155 doadores, os autores observaram que entre os sete pacientes que sobreviveram e foram estudados no pós-operatório, três não desenvolveram CMVH-infecção. Desses, um, por acaso, recebeu sangue de seis doadores negativos para CMVH. Os outros dois receberam sangue de doadores com título baixo ($< 1/64$) de anticorpos anti-CMVH.

Nesse período, entre 1960 e 1971, e até 1974, os pesquisadores brasileiros continuam publicando estudos sobre a prevalência de infecção por CMVH entre crianças. BRITO; MILANESI (1964) observaram prevalência de doença de inclusão citomegálica de 8,4% em 239 necropsias de rotina realizadas em crianças de 0 a 12 anos de idade, sendo que 15,0% dos casos (3/20) apresentavam a forma generalizada da doença.

Em 1974, CANDEIAS et al. (1974) publicam os resultados da pesquisa de anticorpos fixadores de complemento anticepa AD169 do CMVH realizada em 1.294 indivíduos do município de São Paulo, com idade entre 0 e 45 anos, em material colhido entre 1969 e 1973, quando observaram uma pre-

valência de soropositividade de 53,1%, sem diferença significativa na distribuição entre os sexos. Quando compararam a soropositividade medida pelo teste de fixação do complemento com a medida pelo de neutralização em 236 soros escolhidos ao acaso, entre os 1.182 soros de adultos (indivíduos de 15 a 45 anos), observaram uma prevalência de 55,1% para este e 71,6% para aquele, o que foi considerado pelos pesquisadores uma boa correlação.

Enquanto pesquisadores brasileiros realizam inquéritos sorológicos para determinar a prevalência da infecção por CMVH em nosso meio, e grupos de pesquisadores internacionais estudam a síndrome mononucleose infecciosa-símile e sua provável relação com o uso de grandes volumes de sangue e com o CMVH, alguns pesquisadores descrevem e investigam a relação entre doença de inclusão citomegálica e CMVH com doenças crônicas debilitantes, doenças hematológicas, neoplasias e transplante de órgãos.

WONG; WARNER (1962), entre esses, publicam o relato de 14 casos e uma revisão de 41 casos de literatura sobre doença de inclusão citomegálica em adultos. Dos 14 casos, observados entre outubro de 1957 e dezembro de 1961 na University of Chicago Clinics and Hospitals - período em que foram realizadas 1.872 necropsias e 17.027 espécimes cirúrgicos examinados - em nove o diagnóstico foi *post mortem* e em cinco quando em vida, sendo que 4 sobreviveram. Em suas conclusões os autores relacionaram a forma disseminada da doença de inclusão citomegálica do adulto e a reativação de infecção latente com doenças crônicas debilitantes, principalmente doenças hematopoéticas e do sistema reticuloendotelial, como linfomas e leucemias; sugeriram a possibilidade de transmissão do CMVH via transfusão de sangue e consideraram as taxas de prevalência de anticorpos neutralizadores e fixadores de complemento anti-CMVH observada em indivíduos adultos como indicadoras de um evento comum.

Em 1964, HILL et al. (1964) publicam o primeiro relato encontrado na literatura analisada relacionando CMVH e transplante de órgãos. Estudando

32 casos com evolução fatal entre 61 homo ou heterotransplantes realizados até fevereiro de 1964 na University of Colorado School of Medicine, observaram 26 pacientes (81,2%) com infecção pulmonar ativa, 15 (46,9%) causada pelo CMVH, principalmente entre os pacientes que sobreviveram mais tempo - sete dos oito pacientes que sobreviveram mais de 60 dias estavam infectados com CMVH, independente da idade. Em 14 dos 26 casos (53,8%), a infecção esteve diretamente relacionada com a causa do óbito.

DUVALL et al. (1966) estudaram 32 pacientes e 17 controles, do National Institute of Cancer, em Bethesda, Maryland, com o objetivo de determinar a prevalência e a morbidade da infecção por CMVH em adultos portadores de doenças neoplásicas. As culturas de urina e/ou saliva foram positivas em 34,4% (11/32) dos casos e em nenhum dos controles. Os testes sorológicos foram considerados positivos em 19 dos 27 casos testados (70,4%) e negativos em seis dos 11 controles (54,6%).

Em 1967, HARNDEN et al. (1967) isolaram o CMVH no sangue de um menino com 8 anos de idade, sem evidência clínica de doença de inclusão citomegálica, durante estudo delineado com o objetivo de detectar agentes transformadores no sangue de pacientes com leucemia.

Em 1967, CRAIGHEAD et al. (1967) relatam uma prevalência de 73,1% de infecção por CMVH em 41 pacientes submetidos a transplante renal. Os autores observam prevalência de infecção em 91,7% dos indivíduos soropositivos previamente ao transplante.

ANDERSEN; SPENCER (1969) mediram prevalência de infecção por CMVH de 91% em 36 pacientes submetidos a transplante renal entre abril de 1964 e 15 de fevereiro de 1968, em Aarhus, Dinamarca.

Em 1969, BOSSEN et al. (1969) publicam o primeiro relato de diagnóstico de infecção por CMVH através do exame citológico do sedimento urinário. Os pesquisadores identificaram quatro amostras positivas entre as 215 amostras de 22 transplantados renais examinadas no período de um ano.

Então, se na literatura médica do final dos anos cinqüenta encontra-se o registro do isolamento do CMVH, na do final dos anos sessenta o conhecimento sobre CMVH aproxima-se do atualmente em vigor.

A prevalência de infecção por CMVH em crianças e adultos, a de infecção congênita e a de casos clinicamente manifestos já estavam muito próximas dos valores exaustivamente pesquisados e publicados a partir de 1970 até os dias de hoje. A pluralidade clínica do CMVH e sua relação com a síndrome pós-perfusão e com o comprometimento do sistema imunológico, como em doenças neoplásicas, desordens metabólicas, transplantes de órgãos e uso de drogas citotóxicas, também já estavam claramente definidas (RIFKIND, 1968).

3.2 ESTRUTURA E BIOLOGIA VIRAL

O CMVH ou Herpes vírus tipo 5 é um vírus DNA que, juntamente com o *Herpes simplex* tipo 1 e 2, o Vírus de Epstein-Barr, o *Varicella zoster* e o Herpesvírus tipo 6, pertence ao grupo dos herpes vírus humanos, família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae*, compartilhando com os integrantes do grupo uma estrutura comum que os torna praticamente indistinguíveis mesmo à microscopia eletrônica. Caracteriza-o, principalmente, sua capacidade de formar corpúsculos de inclusão intranucleares e citoplasmáticos e seu comportamento oportunista, permanecendo longos períodos em estado latente no hospedeiro (PANNUTI, 1984; GORENDER et al., 1986; APPERLEY; GOLDMAN, 1988; IRVING; CUNNINGHAM, 1990; IRVING et al., 1990; STEEPER et al., 1990).

O vírion caracteriza-se por apresentar uma região central, fortemente corada, composta por filamento duplo de DNA e proteína e englobado por um capsídeo protéico icosaédrico formado por 162 capsômeros.

O capsídeo tem diâmetro de 100 nm e é circundado por uma área pobremente definida, o tegumento, que, por sua vez, é circundado por um envelope lipídico de duas camadas conferindo ao vírion um diâmetro final de 180 nm.

O genoma viral é um filamento duplo de DNA que apresenta um segmento curto e um longo de uma sequência única de nucleotídeos, ligados por um par de sequências invertidas repetidas, ricas em guanina e citosina, denominadas repetição interna e repetição terminal. Durante a replicação, o vírus reorganiza-se internamente formando quatro isômeros moleculares encontrados em concentrações equimolares. Cada isômero representa uma das quatro possíveis combinações para as diferentes orientações dos segmentos curto e longo da sequência única.

A expressão do genoma viral é rigorosamente controlada, processando-se pela síntese "em cascata" do RNA mensageiro e de proteínas denominadas alfa ou imediata precoce, beta ou imediata tardia e gama ou tardia. Em termos gerais, os produtos dos genes alfa são aqueles que o vírus requer para controlar a síntese de macromoléculas na célula hospedeira, os beta produtos são necessários para controlar a produção de vírions-filhos e as gama proteínas para os componentes estruturais do vírion. A expressão do genoma é considerada "em cascata" porque as proteínas precoces são necessárias para a produção das tardias (GRIFFITHS; GRUNDY, 1987; APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

Biologicamente, o CMVH é um agente espécie-específico, *in vivo* e *in vitro*. Embora o vírus recuperado do homem não possa ser estudado em animais, modelos experimentais têm sido utilizados no estudo da patogênese da infecção.

HUANG et al. (1976) conseguiram replicar e purificar 12 cepas do CMVH de várias procedências:

- a) AD169, isolada de tecido adenóide por W. Rowe em Bethesda, Maryland;
- b) Davis, isolada de tecido hepático, por Thomas Weller, em Boston, Massachusetts;
- c) Kerr, isolada da urina, no U. S. Naval Hospital, Chelsea, Massachusetts;
- d) Esp, da urina, Babies Hospital, Nova Iorque;
- e) C-87, isolada do rim, por M. Benyesh-Melnick, em Houston, Texas;
- f) NC496, biópsia hepática, Chapel Hill, Carolina do Norte;
- g) Town, infecção congênita, S. Plotkin, Filadélfia, Pensilvânia;
- h) UW-1, urina, DIC, B. Wentworth, Seattle, Washington;
- i) RCH234, cepa australiana, B. Wentworth, Seattle, Washington;
- j) TW-087, *cervix* uterino, E.-S. Huang, Taipei, Taiwan;
- l) Clegg, sêmen humano, D. Lang, Chapel Hill, Carolina do Norte;
- m) Colburn, isolada de tecido cerebral de um menino de 6 anos de idade portador de encefalopatia, por C. Alford, Birmingham, Alabama.

Quanto a suas propriedades físico-químicas, o CMVH caracteriza-se por ser um agente termolábil - vida média de 45 minutos a 37°C -, inativável por solventes lipídicos e congelamento. Amostras isoladas podem ser preservadas por congelamento a -70°C na presença de agente crioprotetor ou por passagem contínua em meio de cultura (PANNUTI, 1984; SINNOTT; CANCIO, 1987).

3.3 DISTRIBUIÇÃO

O CMVH é endêmico em todo o mundo. Sua prevalência elevada tem sido comprovada em populações de regiões isoladas e de cidades considera-

das cosmopolitas, o que significa que um grande número dos indivíduos, em qualquer sociedade, é portador do vírus (quadro 1).

Na Ilha da Páscoa, situada a 3.700 km da costa chilena e considerada uma das localidades mais isoladas do mundo até 1967, a prevalência de anticorpos anti-CMVH, medida pelo teste de fixação do complemento, em 313 (45,4%) membros da população nativa, foi de 76,0% (HALDANE et al., 1969).

QUADRO 1 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-CMVH

LOCALIDADE	ANTICORPOS ANTI-CMVH - %	TESTE DIAGNÓSTICO	AUTOR
AMÉRICA DO NORTE			
Estados Unidos	81,0	FC	ROWE, 1956
Estados Unidos ⁽¹⁾	50,0	FC ⁽²⁾	LI; HANSHAW, 1967
Estados Unidos	39,6	FC	SINHA; PAULS, 1971
Estados Unidos	30,3	FC	WENZEL et al., 1973
México	37,3 ⁽³⁾	FC	MARTIN SOSA et al., 1978
	86,1 ⁽⁴⁾	FC	
Estados Unidos	54,0 ⁽⁵⁾	ACIF	DREW et al., 1981
	94,0 ⁽⁶⁾	ACIF	
Estados Unidos	44,3	ELISA	DEMMLER et al., 1985b
Canadá ⁽¹⁾	100,0	ELISA	NICOLLE et al., 1986
AMÉRICA DO SUL			
Brasil	60,9	FC	VERONESI, 1959
Chile	76,0	FC	HALDANE et al., 1969
Brasil	30,5	FC	TREZZA, 1973
Brasil	55,0	FC	CANDEIAS et al., 1974
Brasil	64,4	FC	CARVALHO et al., 1976
Peru	85,2	ELISA	PALACIOS et al., 1983
Chile	92,1	ELISA	VIAL et al., 1985
Bolívia	89,0	ELISA	BARTOLONI et al., 1989
	86,9 ⁽⁷⁾		
Brasil	75,3	ELISA	LINHARES et al., 1989
ÁSIA			
Japão	84,9 ⁽⁸⁾	FC ⁽⁹⁾	NUMAZAKI et al., 1970
Malásia	71,6	FC	TAN; STERN, 1981
Japão	93,8	FC	KAMADA et al., 1983
EUROPA			
Hungria	43,0	TN ⁽¹⁰⁾	VÁCZI et al., 1965
Inglaterra	46,1	FC	COLLABORATIVE STUDY, 1970
Espanha	40,4	ELISA	TORREGROSA SANCHEZ et al., 1983
Espanha	50,8	FC	ARTIEDA et al., 1985
OCEANIA			
Austrália	35,2	FC	JACK; MCAULIFFE, 1968

- (1) Comunidade esquimó
- (2) Teste de fixação do complemento
- (3) Cidade do México
- (4) Estado de Chiapas
- (5) Heterossexuais masculinos
- (6) Homossexuais masculinos
- (7) Índios guaranis
- (8) Parturientes
- (9) Cepa Davis
- (10) Teste de neutralização

Entre 100 índios guaranis, vivendo isolados na selva boliviana a nordeste de Camiri, BARTOLONI et al. (1989) mediram prevalência de anticorpos anti-CMVH de 86,9%.

Entre 100 índios guaranis, vivendo isolados na selva boliviana a nordeste de Camiri, BARTOLONI et al. (1989) mediram prevalência de anticorpos anti-CMVH de 86,9%.

Um estudo delineado com o objetivo de produzir dados comparáveis entre várias regiões do mundo mediu a prevalência de anticorpos anti-CMVH pelo teste de fixação do complemento em 3.178 parturientes e em 1.731 crianças de 4 a 48 meses de idade residentes em 19 países. Todos esses soros foram testados no laboratório de referência para o estudo, Institute for Medical Microbiology, Saint Gallen, Suíça. A prevalência para o grupo das mães foi de 45,5%, variando de 43,9% em Oxford, England a 100% em Entebbe, Uganda. Entre as crianças a prevalência foi de 85,4% e variou de 2,8% em Oxford a 95,5% em Entebbe (KRECH; TOBIN, 1981).

Em doadores de sangue a prevalência de anticorpos anti-CMVH varia de 23,1 a 100% (quadro 2).

Estudo conduzido com 2.572 doadores de sangue de ambos os sexos, com idade entre 20 e 40 anos e residentes em 21 países mediu uma prevalência de anticorpos anti-CMVH pelo teste de fixação de complemento de 80,4%, que variou de 39,8% em Lyon, França a 100% na população de raça negra de origem Bantu, em Joanesburgo, África do Sul; Fiji Islands, Great Britain; Entebbe, Uganda; Ibadan, Nigéria; Manila, Filipinas e em Chandigarh, Índia (KRECH, 1973).

QUADRO 2 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-CMVH EM DOADORES DE SANGUE

LOCALIDADE	ANTICORPOS ANTI-CMVH %	TESTE DIAGNÓSTICO	AUTOR
AMÉRICA CENTRAL			
Cuba	32,2	ELISA	LORIGADOS PEDRE et al., 1987
AMÉRICA DO NORTE			
Estados Unidos	78,0	FC	WANER et al., 1973
Estados Unidos	58,0	FC	KANE et al., 1974
Estados Unidos	23,1 ⁽¹⁾	FC	MONIF et al., 1974
	55,6 ⁽²⁾	FC	
Estados Unidos	43,0	ACIF	DREW et al., 1981
Canadá	38,0	ELISA	PREIKSAITIS et al., 1988
AMÉRICA DO SUL			
Brasil	97,0	HI ⁽³⁾	YOSHIDA et al., 1987
EUROPA			
Romênia	65,5	FC	DIOSI et al., 1969
Inglaterra	56,0	FC	COLLABORATIVE STUDY, 1970
Inglaterra	55,0	FC	PERHAM et al., 1971
Espanha	83,7	ELISA	TORREGROSA SANCHEZ et al., 1983
Polônia	70,0	ELISA	DZIERZANOWSKA et al., 1988
OCEANIA			
Austrália	24,0	FC	JACK; MCAULIFFE, 1986

(1) Doadores voluntários

(2) Doadores comerciais

(3) Teste de hemaglutinação indireta

Estudo conduzido com 2.572 doadores de sangue de ambos os sexos, com idade entre 20 e 40 anos e residentes em 21 países mediu uma prevalência de anticorpos anti-CMVH pelo teste de fixação de complemento de 80,4%, que variou de 39,8% em Lyon, França a 100% na população de raça negra de origem Bantu, em Joanesburgo, África do Sul; Fiji Islands, Great Britain; Entebbe, Uganda; Ibadan, Nigéria; Manila, Filipinas e em Chandigarh, Índia (KRECH, 1973).

3.4 FISIOPATOLOGIA VIRAL

O CMVH diferencia-se dos outros herpes vírus pelas características das suas manifestações clínicas, especificidade antigênica e efeito citopatogênico mais lento na cultura tecidual.

O CMVH, assim como os outros herpes vírus, possui capacidade de latência, ou seja, mantém-se em estado de não replicação ou em um nível de replicação não-detectável no hospedeiro que apresenta evidência sorológica de infecção no passado. Nesses hospedeiros o CMVH é freqüentemente isolado da urina e/ou saliva sugerindo que túbulos renais e glândulas salivares sejam possíveis sítios de latência, embora esse achado possa dever-se à facilidade de amostragem desses materiais e à disseminação do vírus em órgãos periféricos após reativação endógena.

Deve-se distinguir o isolamento do vírus em células de paciente com viremia associada à infecção sistêmica, que implica replicação de DNA viral e síntese de proteínas alfa e beta, do achado de vírus latente em células de indivíduo soropositivo sadio, característica do estado de latência, infecção não ativa associada à inibição da síntese do DNA (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

A transmissão de CMVH por transfusão de sangue e derivados induziu alguns pesquisadores a especularem sobre a atuação das células brancas do sangue como sítios de latência (GRIFFITHS; GRUNDY, 1987).

As tentativas de isolar o vírus em amostras de sangue de doadores apresentaram resultado negativo, exceto para DIOSI et al. (1969), que isolaram o vírus em cultura de leucócitos de sangue periférico em 2 de um total de 35 doadores investigados, com idade entre 21 e 65 anos

Em pacientes virêmicos, 100% das culturas para CMVH em 17 amostras de leucócitos polimorfonucleares foram positivas e 46,6% das culturas em 15 amostras de mononucleares. A pesquisa de DNA foi positiva em 94,1% das duas populações de leucócitos testadas, embora a quantidade

de DNA viral tenha sido significativamente maior na população de polimorfonucleares. Em pacientes não-virêmicos, a pesquisa de DNA viral foi positiva em 58% das 19 amostras testadas de ambas as linhagens celulares (SALTZMAN et al., 1988).

Em pacientes imunodeprimidos, DANKNER et al. (1990) detectaram a presença de RNA ou DNA viral em menos de 0,01% dos linfócitos, 95% puros, em 0,01% a 1% dos monócitos e em 1 a 10% dos polimorfonucleares.

Em pacientes submetidos a transplante renal, GARNETT (1982) relatou o achado de CMVH em pequena porcentagem dos linfócitos T (3/106 células) mas não nos linfócitos B.

Após a infecção primária, em indivíduos normais ocorrem respostas imunes diversas mediadas pelo sistema imunológico celular e humoral que incluem produção de anticorpos IgM e IgG, ação citotóxica das células T e ativação das "natural killer cells" e "antibody-dependent killer cells" (ROOK, 1988).

Anticorpos específicos anti-CMVH com capacidade de neutralização e de fixação de complemento podem ser detectados na circulação após a infecção aguda, limitando a capacidade de replicação do CMVH. Embora os anticorpos ajam em conjunto com outros mediadores da imunidade do hospedeiro, incluindo complemento e células mononucleares, a resposta imunológica humoral anti-CMVH parece ser menos importante do que a resposta imunológica celular normal como determinante da recuperação da infecção (ROOK, 1988).

Estudos em pacientes com infecção severa e até mesmo fatal evidenciam resposta normal de anticorpos na maior parte dos casos. Pacientes submetidos a transplante renal ou portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida apresentam doença progressiva apesar de títulos crescentes de anticorpos anti-CMVH. O denominador comum entre os indivíduos com

infecções graves é o comprometimento da imunidade celular e não uma alteração específica da imunidade humoral (ROOK, 1988).

GOLD et al. (1988), utilizando a técnica de "immunoblot", demonstraram que o soro humano imune a CMVH contém anticorpos a pelo menos 15 polipeptídeos associados ao CMVH. A análise do soro obtido em vários momentos da evolução da infecção primária identificou quatro padrões de resposta às proteínas virais. Os anticorpos considerados como do primeiro grupo, detectados precocemente após a infecção no soro de todos os indivíduos testados, apresentam reatividade acentuada ao teste do "western blot" e são estáveis durante a infecção. Os ditos do segundo grupo aparecem mais tarde, seis a oito meses, e na maioria dos pacientes. Os anticorpos do terceiro grupo de proteínas apresentam incidência e temporalidade variáveis.

Na fase aguda da infecção há aumento rápido e transitório de anticorpos IgM, acompanhado, pouco tempo depois, pelo aumento de anticorpos IgG, que atinge seu ponto máximo em aproximadamente dois meses, mantendo-se definitivamente estável embora em nível mais baixo. A presença de anticorpos anti-CMVH caracteriza a exposição anterior ao vírus e a possibilidade de reativação viral (TEGTMEIER, 1986). Em alguns dos pacientes que apresentam infecção secundária por reinfecção ou reativação endógena, pode-se detectar aumento de anticorpos IgM.

A infecção por CMVH, que explicita a inauguração de uma interação entre parasita e hospedeiro e não implica necessariamente injúria para o hospedeiro, é um diagnóstico laboratorial que não significa doença clínica e não permite a distinção entre infecção sintomática e subclínica (BAYER; TEGTMEIER, 1976).

A doença por CMVH, além do diagnóstico laboratorial e da sintomatologia clínica, pressupõe que o vírus detectado laboratorialmente seja o agente responsável pela sintomatologia em estudo (FRIEDMAN, 1981).

A estimativa correta do risco, da clínica e da importância da infecção por CMVH requer distinção entre infecção e doença e entre hospedeiro imunocompetente e imunodeprimido.

Considerando, especificamente, a transmissão de CMVH via transfusão de sangue, essa distinção permite a real quantificação do risco de infecção para o paciente susceptível. Risco esse que será estimado erroneamente se calculado a partir de quaisquer do grande número de dados publicados na literatura. Dados que refletem, na sua maioria, a realidade de pacientes normais expostos a um vírus, para eles, praticamente inócuo.

A maioria das infecções por CMVH ocorre em indivíduos imunocompetentes e raramente causa doença clínica, embora se encontrem na literatura relatos de casos fatais de infecção por CMVH em indivíduos supostamente normais.

RUSTGI et al. (1983) descrevem o caso de um homem de 43 anos de idade, aparentemente sadio, com quadro de febre intermitente, eritema multiforme e leucopenia que evoluiu para hepatite fulminante e necrose de medula óssea atribuído, após exaustiva investigação diagnóstica, à infecção por CMVH.

MCFARLANE; KOMENT (1986) relatam o caso de um homem de 24 anos, heterossexual e imunocompetente, portador de mononucleose por CMVH e hematospermia crônica idiopática, talvez, etilogicamente, também relacionada com CMVH, considerando que cepas diferentes de CMVH foram isoladas da urina e do sêmen.

MELNICK et al. (1990) especularam sobre uma possível relação entre CMVH e aterogênese ao analisarem os resultados de estudos experimentais em pássaros e galináceos e sobre uma possível associação entre títulos elevados de anticorpos anti-CMVH e doença aterosclerótica clinicamente manifesta.

Entre os hospedeiros imunodeprimidos a infecção por CMVH é responsável por elevados índices de morbidade e mortalidade, principalmente em casos de infecção primária. Além da injúria resultante do efeito citopático do vírus, a infecção primária por CMVH também está associada com hiporesponsividade linfocitária, inversão da proporção de células T e aumento da incidência de superinfecções (ROOK, 1988).

O risco de doença, mais do que o de infecção, é modificado pelo perfil sorológico do paciente. Prematuros com anticorpos anti-CMVH transmitidos por mães soropositivas e transfundidos com sangue de doadores soropositivos raramente apresentam doença por CMVH, apesar de uma prevalência de infecção de 15%. Prematuros filhos de mães soronegativas, que não têm o anticorpo passivo, embora com a mesma prevalência de infecção, apresentam uma incidência de doença de 7,5%, ou seja, 50% dos infectados (GRUMET, 1984). Quanto à gravidade do quadro clínico, YEAGER et al. (1981) observaram maior morbidade entre os recém-natos filhos de mães soronegativas do que entre os filhos de mães soropositivas.

A presença de anticorpos não previne a reativação da infecção em pacientes imunodeprimidos, não minimiza a persistência da virúria nem previne infecções recorrentes ou persistentes (HATHERLEY, 1985).

3.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR CMVH

O CMVH apresenta três tipos de infecção: primária, secundária e latente.

A infecção primária, caracterizada por soroconversão ou eliminação de CMVH, pode ocorrer, segundo a classificação de Weller, seguida pela maioria dos pesquisadores, no período pré-natal, perinatal ou pós-natal por via natural ou iatrogênica (WELLER, 1971b). O CMVH já foi isolado em saliva,

urina, fezes, sangue, secreções respiratórias e de *cervix* uterino, líquido amniótico, endométrio, sêmen, colostro, leite materno, medula óssea e rins (HAYES et al., 1972; EMBIL et al., 1982; IKRAM et al., 1983; PASS, 1985; PANNUTI, 1987; VILLEGAS GONZÁLES et al., 1988).

A infecção secundária ocorre por reinfecção com CMVH de origem exógena ou por reativação de vírus latente endógeno e caracteriza-se por eliminação de vírus e aumento de quatro ou mais vezes do título de anticorpos.

Em pacientes submetidos a transplante de órgãos, o uso de técnicas de biologia molecular permite distinguir reativação de infecção latente de reinfecção a partir de CMVH isolado do doador e do receptor (TEGTMEIER, 1989).

A infecção latente define-se pela persistência de vírus latente, que pode ser reativado anos após a infecção primária, nas células do hospedeiro o que, operacionalmente, caracteriza-se pela incapacidade de isolamento do vírus em secreções ou tecidos por técnicas de cultura convencionais. Os fatores que controlam a latência e a reativação, apesar de não definitivamente esclarecidos, estão diretamente relacionados com estados de imunossupressão (PASS, 1985; TEGTMEIER, 1989).

Clinicamente não há diferença entre as doenças causadas pelas diversas cepas de CMVH que podem ser identificadas com o método de restrição da endonuclease (SINNOTT; CANCIO, 1987).

5.1 INFECÇÃO CONGÊNITA

As manifestações da infecção congênita por CMVH variam desde doença clinicamente assintomática, evidenciada somente por virúria, até injúria grave e incompatível com a vida. Entre os dois extremos observa-se variada combinação entre tipo e intensidade das diversas manifestações clínicas possíveis.

Das crianças contaminadas intra-útero, 5 a 10% apresentam sintomas da doença ao nascer (STAGNO et al., 1980; 1982; KINNEY et al., 1985). As mais severamente afetadas apresentam a doença de inclusão citomegálica na sua forma clássica manifesta por baixo peso ao nascer, microcefalia, hepatoesplenomegalia, icterícia, petéquias, trombocitopenia, pneumonia intersticial, anemia hemolítica, coriorretinite e calcificações cerebrais que geralmente resultam em seqüelas graves, tais como surdez uni ou bilateral, cegueira, paralisia espástica ou flácida e retardo mental. Das crianças contaminadas e assintomáticas ao nascer, cerca de 10% apresentam manifestações tardias da doença, tais como hipoacusia, às vezes de caráter progressivo, e retardo no desenvolvimento psicomotor (WELLER; HANSHAW, 1962; WELLER, 1971b; NANKERVIS; KUMAR, 1978; PANNUTI, 1984; KINNEY et al., 1985).

Infecção congênita pode ocorrer em qualquer época da gestação, sendo que as adquiridas nos primeiros meses são consideradas por alguns autores como potencialmente mais graves. A contaminação do feto, via placenta, relaciona-se com viremia materna em casos de infecção primária ou por reativação endógena de vírus latente, independente da presença de anticorpos no soro materno (GORENDER et al., 1986). Reativação endógena de vírus latente foi relatada por HUANG et al. (1989) como a origem mais freqüente de viremia em mulheres imunes.

Investigação epidemiológica realizada para identificar a origem de CMVH-infecção em médica gestante, assistente de criança com infecção congênita por CMVH com evolução fatal, e em seu conceito, revelou diferenças entre a cepa de CMVH da criança e a de CMVH idêntica entre mãe e filho, evidenciando que a médica gestante adquiriu o vírus de outra fonte que não a criança doente (WILFERT et al., 1982).

GRIFFITHS; BABOONIAN (1984), estudando uma população de 10.847 gestantes em Londres, entre julho de 1975 e julho de 1982,

observaram prevalência de infecção por CMVH de 58%, relação significativa entre infecção no início da gravidez e óbito fetal e ausência de relação entre infecção materna, idade gestacional e gravidade da infecção no concepto. A prevalência de soropositividade específica para cada faixa etária aumentou aproximadamente 1% cada ano durante a idade fértil.

Em 1.989 gestantes de nível sócio-econômico médio e alto, da cidade de Houston, Texas, Estados Unidos, a prevalência de 50% de anticorpos IgG anti-CMVH medida por ELISA correlacionou-se, independentemente, com raça não-branca, tempo de estudo inferior a 16 anos, alimentação com leite materno durante a infância, presença de crianças com idade entre 5 e 18 anos em casa e idade igual ou superior a 30 anos (WALMUS et al., 1988).

Em Manchester, Inglaterra, 43% das mulheres chegam à idade fértil susceptíveis à primo-infecção por CMVH, enquanto somente 6% o são à rubéola. O índice de contaminação foi significativamente mais alto entre os filhos de mães solteiras do que entre os de mães casadas, 1/114 e 1/700 respectivamente, o que talvez se relacione com a transmissão venérea do vírus e com a exposição a um número de parceiros sexuais possivelmente maior entre as mães solteiras (COLLABORATIVE STUDY, 1970).

Nos Estados Unidos, 10 a 65% das mulheres em idade fértil, dependendo da raça e nível sócio-econômico, são soronegativas para o CMVH e, portanto, susceptíveis à infecção primária. STAGNO et al. (1982) estimam uma taxa de soroconversão durante a gravidez entre 1 e 2%, e que 40 a 50% das mulheres grávidas com infecção primária por CMVH contaminam seus filhos.

Esses indicadores tendem a ser mais baixos em populações de baixo nível sócio-econômico e em países subdesenvolvidos, visto que a maioria das infecções congênitas sintomáticas é secundária à infecção materna primária e que a incidência de infecção primária é variável dependente da idade e nível sócio-econômico (MCCRACKEN et al., 1969; STAGNO et al., 1982; PANNUTI, 1984; KINNEY et al., 1985; PASS, 1985).

No Brasil, PANNUTI et al. (1985) mediram prevalência de 84,4% (151/179) para anticorpos fixadores de complemento anti-CMVH em mães de baixo nível sócio-econômico e prevalência de infecção congênita de 1,0% (5/508) quando determinada pelo isolamento do vírus e de 0,5% (3/648) pela pesquisa de anticorpos IgM CMVH-específicos em sangue de cordão umbilical, para os recém-natos de baixo nível sócio-econômico. Na população de médio nível sócio-econômico, a prevalência foi de 66,5% (284/427) para o grupo das mães e de 0,4% (2/518) para os recém-natos testados pelo isolamento do vírus na urina e de 0,2% (2/1090) pela pesquisa de anticorpos.

Entre 299 mulheres peruanas, 158 gestantes, a prevalência de anticorpos IgG anti-CMVH medidos por ELISA foi de 81,6% e não apresentou relação significativa com as variáveis idade, menarca, tempo de atividade sexual, número de gestações, antecedentes obstétricos, tempo de residência em Lima e lugar de procedência (JEFFERSON CORTZ et al., 1986).

A transfusão de sangue intra-útero tem sido associada à infecção congênita por CMVH (WELLER, 1971b; YEAGER, 1974).

A excreção viral prolongada, que pode persistir durante meses ou anos, é uma das conseqüências do caráter crônico da doença.

3.5.2 INFECÇÃO PERINATAL

A infecção perinatal pode ser inferida ao observar-se o início de virúria 1 a 3 meses após o nascimento, em presença de excreção materna de CMVH em *cervix* uterino ou leite ou de transfusão de sangue, quando precedida de cultura negativa ao nascer (ONORATO et al., 1985).

Assintomática na maioria das vezes, pode apresentar quadro clínico caracterizado por pneumonite, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e "rash" cutâneo, observado em 7 de 21 crianças estudadas por NANKERVIS; KUMAR (1978).

Mais freqüente entre os 3 primeiros meses de vida, é resultante da contaminação da criança durante o parto ou nas primeiras semanas de vida e relacionada com a transmissão do vírus via secreção uterina e/ou leite materno. As mães soropositivas são a principal fonte de vírus para as crianças que se contaminam durante os dois primeiros anos de vida (CABAU et al., 1979; ONORATO et al., 1985). Até os 2 meses de idade a infecção é prevalente em crianças alimentadas por leite materno (LEINIKKI et al., 1978).

PANNUTI (1987) relata o achado de CMVH em 29,8% das amostras de leite materno obtidas de puérperas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. DWORSKY et al. (1983) isolaram CMVH do leite de 32% de 41 puérperas soropositivas e observaram que a transmissão de CMVH pelo leite materno está relacionada com o tempo de amamentação. Nenhuma das crianças amamentada por período inferior a 1 mês apresentou CMVH-infecção.

NUMAZAKI et al. (1970) isolaram CMVH em secreção de *cervix* uterino em 10% de 62 gestantes normais testadas durante o 2º trimestre da gravidez e em 28% delas no final da gestação, em Sendai, Japão. ONORATO et al. (1985) relatam prevalência de CMVH que variou de 1 a 28% em *cervix* uterino e de 2 a 12% na urina de mulheres grávidas, sendo os números mais elevados observados no final da gestação. Note-se que o achado de CMVH no trato geniturinário de gestantes não implica, necessariamente, infecção primária.

A excreção viral prolongada, principalmente em saliva e urina, por períodos que variam de meses a anos, mesmo na forma assintomática da doença, confirma sua cronicidade.

3.5.3 INFECÇÃO PRIMÁRIA PÓS-NATAL

A maioria das infecções por CMVH adquiridas por crianças e adultos normais é assintomática ou subclínica. O mecanismo de transmissão é

horizontal. A contaminação ocorre através do contato com secreções contaminadas, em especial urina, saliva, lágrimas, fezes, sêmen e *cervix* uterino.

A transmissão do vírus via sêmen e secreção de *cervix* uterino caracteriza a doença como sexualmente transmissível (GORENDER et al., 1986; GOLD et al., 1988).

O estudo de 177 recém-natos texanos acompanhados por um período de até 9,6 anos revelou que as maiores taxas de aquisição de CMVH-infecção ocorrem nos dois primeiros anos de vida, que a probabilidade de permanecer soronegativo até os 6 anos de idade é de 65% e de 58% até os 8 anos. As variáveis relacionadas positivamente com a soroconversão, por análise multivariada, foram ordem de nascimento (mais freqüente em primogênitos), soroconversão na família e aleitamento materno. As variáveis nível sócio-econômico, idade da mãe, raça e permanência em creches não apresentaram correlação com a soroconversão (YOW et al., 1987).

A relação entre CMVH-infecção, perfil sorológico das mães, aleitamento materno e permanência em creches já tinha sido investigada em 1979 por CABAU et al. (1979), que, estudando um grupo de mães francesas e imigrantes e seus filhos aos 10 meses de idade, observaram que todas as crianças soropositivas tinham mães soropositivas, que a prevalência de CMVH-infecção foi significativamente mais alta entre as crianças alimentadas com leite materno e nos grupos sócio-economicamente menos favorecidos e que não se relacionava com a ocorrência de parto por cesariana e com a permanência em berçários ou creches.

Nos Estados Unidos, o risco de desenvolver infecção para indivíduos com idade entre 11 e 50 anos é de 0,5 a 1,0% ao ano (FRIEDMAN, 1981).

As manifestações clínicas da doença refletem o comprometimento dos órgãos-alvo envolvidos, preferencialmente fígado, baço, sistema hematopoiético, rins e pulmão. O comprometimento do SNC, tão freqüente em fetos e recém-natos, é raro em crianças e adultos.

Nos casos de doença por CMVH a febre é um sinal geralmente presente. O CMVH deve ser considerado como possibilidade diagnóstica na avaliação de pacientes com febre de origem desconhecida.

A síndrome mononucleose-símile, descrita por KLEMOLA; KÄÄRIÄINEN (1965), define a expressão flórida da doença e caracteriza-se por quadro febril prolongado, astenia, sudorese, hepato e/ou esplenomegalia, linfocitose relativa e absoluta em sangue periférico com grande número de linfócitos atípicos. O comprometimento de orofaringe, amígdalas e linfonodos, freqüente em crianças, é raro em adultos. A pesquisa de anticorpos heterófilos é necessariamente negativa. A melhora é lenta e progressiva, com regressão completa dos sinais e sintomas clínicos em 3 a 6 semanas. As complicações, que ocorrem raramente, incluem icterícia, polirradiculoneurite, encefalite, pneumonia intersticial, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, miocardite, pericardite e retinite (WELLER, 1971b; NANKERVIS; KUMAR, 1978; PANNUTI, 1984).

3.5.4 INFECÇÃO EM IMUNODEPRIMIDOS

A infecção por CMVH tem sido relatada com freqüência cada vez maior em pacientes com comprometimento do sistema imunológico, como os portadores de doenças neoplásicas, os submetidos a transplante de órgãos, a injúrias severas - como as cirurgias de grande porte, os politraumatizados, os grande queimados, os esplenectomizados e os politransfundidos - e os portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida, que apresentam alteração da imunidade celular e imunidade humoral preservada (THE, 1984).

O sistema imunológico celular regula o efeito citotóxico dos linfócitos, importante no controle de infecções virais. Responsável pela lise das células infectadas durante o ciclo replicativo viral, antes que vírions infectantes tenham sido formados, aborta, assim, a seqüência de propagação do vírus célula a célula.

A resposta linfocitotóxica específica anti-CMVH é mediada por linfócitos T HLA-restritos e por linfócitos não-T não-HLA restritos, anticorpos dependentes e com características de "natural killer cells" (ROOK, 1988).

A maioria dos pacientes imunodeprimidos soronegativos para CMVH, excetuando-se os portadores de SIDA, adquire infecção primária a partir de sangue ou derivados e de enxertos contaminados por CMVH e, mais raramente, de fatores ambientais, como a transmissão pessoa-pessoa (MEYERS, 1988).

Estudando 287 talassêmicos politransfundidos, 170 esplenectomizados, com idade entre 5 e 39 anos, e 1.220 controles GERMENIS; POLITIS (1989) observaram variação significativa entre a prevalência de infecção por CMVH e sua distribuição nas diversas faixas etárias entre casos e controles e entre esplenectomizados e não-esplenectomizados. Concluíram, então, que a maior prevalência de infecção nos casos (89,6%) quando comparada com a dos controles de mesma idade (71,1%), implicaria que os pacientes talassêmicos estão expostos, durante toda a sua vida, a um alto risco de doença por CMVH, independente de sua origem, se infecção primária, reinfecção e/ou infecção recorrente. E, ainda, que os elevados índices de prevalência associados com o efeito imunossupressor da infecção por CMVH poderiam ser responsabilizados pelas diversas infecções freqüentemente observadas em talassêmicos, principalmente se esplenectomizados. Os autores sugerem uso de sangue CMVH-negativo para pacientes soronegativos, com prioridade para os mais jovens, para os que têm possibilidade de transplante de medula óssea e para os soropositivos para Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1).

Em pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida, a infecção por CMVH particulariza-se apresentando um comportamento clínico diferente do observado em outras circunstâncias de imunodepressão. Relaciona-se etiológica e freqüentemente com retinite, a manifestação mais

comum e presente em 10 a 15% dos casos, gastroenterocolite, adrenalite, com conseqüente insuficiência de supra-renal, e ulcerações esofagiana. Pneumonite e encefalite ocorrem menos freqüentemente. Embora o CMVH seja isolado em lavado brônquico, apenas em poucas situações sua presença está relacionada com doença pulmonar (MELLO et al., 1985; PINCHING, 1989).

Em pacientes portadores de HIV-1 a prevalência de CMVH-infecção, medida pela pesquisa de anticorpos anti-CMVH pelo teste de aglutinação em látex, foi de 56,9% entre 58 hemofílicos e de 100% entre 54 homossexuais masculinos (JACKSON et al., 1988).

3.5.5 INFECÇÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

O CMVH foi descrito por GORENSEK et al. (1988) como o "anão travesso dos transplantes de órgãos", considerando que suas enganosas ubiquidade e natureza, aparentemente benignas, camuflam um risco, às vezes imprevisível, com potencial de injúria grave e até mesmo letal para pacientes submetidos a transplante de órgãos.

Diversos fatores e situações foram identificados como prováveis fontes de risco para aquisição de infecção por CMVH após transplante de órgãos.

Fatores que deprimem a resistência imunológica do hospedeiro estão relacionados com infecção primária e com reativação de infecção latente: doença básica, uso de imunossupressores citotóxicos, uso de corticóides, doença enxerto contra hospedeiro e doença hospedeiro contra enxerto (HO et al., 1976; HO, 1977).

Para o desenvolvimento de infecção primária situações de exposição ao vírus são as que apresentam maior risco. Prováveis fontes de origem viral são ambientes contaminados como unidades de tratamento intensivo e centros

de diálise, contato com pessoas contaminadas, órgãos ou tecidos transplantados e sangue transfundido (HO, 1977).

Reativação de infecção latente é a forma mais freqüente de infecção viral após transplante de órgãos ou tecidos. O índice de reativação atinge valores de até aproximadamente 100% para o CMVH, 50% para o vírus *Herpes simplex* e valores ainda menores em casos de *Varicella zoster* e de Vírus de Epstein-Barr (HO, 1977).

O desenvolvimento recente de métodos que possibilitam identificar respostas específicas do hospedeiro à infecção por diferentes cepas de CMVH, biologia molecular, permitiu a CHOU (1989) concluir, estudando 24 doadores de rim ou coração soropositivos para CMVH e seus 51 receptores, que a reativação da infecção nos receptores CMVH-positivos devida à reinfecção com CMVH do doador é freqüente, clínica e sorologicamente semelhante e preferencial à reinfecção por reativação de vírus endógeno do receptor.

3.5.5.1 TRANSPLANTE RENAL

Em pacientes submetidos a transplante renal, a infecção por CMVH está relacionada com febre, artralgias, pneumonite, leucopenia, glomerulopatia e com hepatite e retinite em pacientes com viremia crônica (FIALA et al., 1975; MATAS et al., 1981; GRIFFITHS, 1988). As alterações laboratoriais incluem transaminases elevadas, leucopenia e trombocitopenia (GADLER et al., 1982).

A infecção, além de contribuir para maiores morbidade e mortalidade, 30% dos pacientes evoluem com doença grave ou óbito, também contribui para a perda do enxerto (ONORATO et al., 1985; ACKERMANN et al., 1988, HENELL et al., 1989).

Os indicadores de morbidade e mortalidade são ainda maiores para pacientes soronegativos que recebem rim de doadores soropositivos (WEIR et

al., 1987). Taxas maiores de mortalidade foram relatadas entre os pacientes portadores de pneumonia por CMVH com superinfecção bacteriana ou fúngica (ONORATO et al., 1985).

Em transplantados renais, a prevalência de infecção, determinada pela sorologia positiva ou isolamento do vírus no sangue, urina ou secreção de orofaringe, variou de 52 a 100%, com média de 77% em nove estudos que totalizaram 383 pacientes. O índice foi maior em pacientes soropositivos antes do transplante (88%) e menor nos pacientes soronegativos (59%), sugerindo que o risco de reativação de infecção latente seria maior que o de adquirir infecção primária (HO, 1977).

Entretanto, ao identificar as cepas de CMVH excretadas por quatro pares de pacientes que receberam rins dos mesmos cadáveres, CHOU (1986) observou que ambos os receptores de cada par eliminaram CMVH de cepas idênticas, sugerindo que a origem do vírus seria o rim transplantado.

No Brasil, PANNUTI et al. (1987) mediram uma prevalência de CMVH-infecção de 74,1% (20/27) em pacientes submetidos a transplante renal.

Infecção por CMVH, que ocorreu após 181 de 320 transplantes renais, esteve relacionada com 25% das mortes, 20% das perdas de enxerto, 30% dos episódios de febre pós-transplante e 35% dos de leucopenia. A prevalência de CMVH-infecção após o transplante foi de 81% para os pacientes soropositivos antes do transplante e de 35% para os soronegativos. Dos 20 pacientes soronegativos que receberam rim de doador soronegativo, 15% apresentaram infecção por CMVH (MARKER et al., 1981).

METSELAAR et al. (1988) relatam prevalência de CMVH-infecção em 50% dos pacientes soronegativos que receberam rim de doador soropositivo e em nenhum dos que receberam rim de doador soronegativo.

ACKERMANN et al. (1988) observaram 14 mortes (8,7%) em 161 pacientes submetidos a transplante renal sem pareamento sorológico para

CMVH com o doador, 6 (3,7%) relacionadas com a infecção por CMVH. No grupo de 292 pacientes pareados para CMVH a taxa de mortalidade foi de 4,4% (13/292), nenhuma relacionada com CMVH-infecção. A prevalência de CMVH-infecção foi de 1,7% neste grupo e de 10,6% naquele.

Em pacientes soronegativos submetidos à transfusão de derivados sangüíneos com leucócitos viáveis que receberam rim de doador soronegativo, RUBIN et al. (1985) relatam uma prevalência de CMVH-infecção de 20%, enquanto nenhum dos 79 pacientes soronegativos com doador soronegativo e não transfundidos antes do transplante apresentou evidência sorológica de infecção, sugerindo uma relação entre CMVH-infecção e transfusão pré-transplante, procedimento associado com maior sobrevida do enxerto.

Investigando a prevalência de CMVH-doença em pacientes soronegativos que receberam transfusão-específica e rim de doador vivo relacionado, WEIR et al. (1988) observaram que foi de 36,4% (12/33) para os pacientes com doadores soropositivos e 0% para os com doadores soronegativos. Entre os pacientes soropositivos a prevalência de doença foi de 2,8% (2/72), comprovando, assim, a importância da sorologia pré-transplante também em casos de doadores vivos relacionados.

A sobrevida do enxerto em três anos, em estudo de METSELAAR; WEIMAR (1989) foi de 42% para os pacientes soronegativos que receberam rim de doador soropositivo e de 72% para as outras três combinações possíveis entre soropositividade e soronegatividade de doador e receptor.

3.5.5.2 TRANSPLANTE DE FÍGADO

Em pacientes submetidos a transplante de fígado a prevalência de CMVH-infecção varia de 35 a 85%. A prevalência de doença clinicamente manifesta, caracterizada pela presença de febre, leucocitose, viremia, pneumonia intersticial, hepatite e colite, situa-se em torno de 33% (FOX et al., 1988; BARKHOLT et al., 1990).

Taxas mais elevadas são observadas em pacientes soronegativos que recebem fígado de doador soropositivo do que em pacientes soronegativos transplantados com fígado de doador soronegativo (RAKELA et al., 1987; TEGTMEIER, 1989).

A presença de anticorpos anti-CMVH pré-transplante parece não proteger os pacientes contra a gravidade da doença (FOX et al., 1988).

3.5.5.3 TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

PREIKSAITIS et al. (1983), analisando o soro de 28 de 36 pacientes submetidos a transplante de coração entre agosto de 1976 e dezembro de 1978 e de 26 de 28 transplantados entre outubro de 1980 e dezembro de 1981, mediram uma prevalência de anticorpos anti-CMVH de 76% e observaram que em pacientes soronegativos antes do transplante houve correlação significativa entre infecção e soropositividade do doador, independente da classificação do sangue transfundido após triagem para anticorpos anti-CMVH. Observaram, também, que nenhum dos pacientes soronegativos que receberam enxerto e transfusão de sangue ou derivados de doadores soronegativos, desenvolveu infecção por CMVH. E ainda, todos os pacientes soropositivos antes do transplante excretaram o vírus em até 10 semanas após o transplante sem correlação com a sorologia dos doadores do enxerto e de sangue e derivados.

Comparando o uso de altas doses de globulina antitimocítica, azatioprina e prednisona (esquema ATG), o uso de baixa dosagem de globulina antitimocítica, ciclosporina A e prednisona (esquema CsA) e a prevalência de infecção por CMVH, esses autores observaram maior morbidade nos pacientes tratados com o esquema ATG, em quem a febre foi o sinal mais sensível da presença de infecção por CMVH ocorrendo em 88% dos casos (30/34) e em 57% (4/7) dos controles, período maior de excreção viral e maior incidência de morte relacionada com septicemia. Em pacientes não afetados pelo efeito

mielossupressor da azatioprina, esquema CsA, a leucopenia foi o sinal mais sensível, presente em 69% (9/13) dos casos e em nenhum dos 10 controles. A taxa de mortalidade geral entre os dois grupos não foi significativamente diferente.

Em suas conclusões, os autores sugerem o uso de sangue e derivados anti-CMVH negativos para pacientes soronegativos antes do transplante, o que reduziria a prevalência de infecção em aproximadamente 20% e a escolha de regime imunossupressor menos agressivo, reduzindo o impacto da morbidade da infecção por CMVH e por vírus *Herpes simplex* (PREIKSAITIS et al., 1983).

GORENSEK et al. (1988) observaram 23 casos (68%) de infecção por CMVH, nove clinicamente importantes, em 34 pacientes submetidos a transplante de coração entre agosto de 1984 e agosto de 1986, dezoito nos primeiros 120 dias após o transplante. A análise dos fatores de risco para infecção por CMVH nos primeiros 120 dias pós-transplante demonstrou que dose de corticóide maior que a dose média habitualmente usada esteve associada com infecção clinicamente significativa .

Em 301 pacientes submetidos a transplante cardíaco entre dezembro de 1980 e outubro de 1988, GRATTAN et al. (1989) mediram uma prevalência de 30% de infecção por CMVH e observaram que o grupo com CMVH apresentou maiores índices de rejeição e maiores incidências de aterosclerose do enxerto, de perda do enxerto, de morte relacionada com aterosclerose e de mortalidade .

Entre 244 pacientes submetidos a transplante de coração e de coração e pulmão em Papworth Hospital, Inglaterra, no período de janeiro 1979 a março de 1988, que sobreviveram mais de um mês, a prevalência de infecção primária por CMVH foi de 17,6% e a de reativação ou de reinfeção de 31,1%. Nesses pacientes observou-se relação entre origem viral e gravidade da

infecção, que foi mais grave quando adquirida do órgão transplantado do que de sangue transfundido ou derivados (WREGHITT, 1989).

3.5.5.4 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea há grande risco de infecção oportunística no período anterior ao adequado restabelecimento das funções hematológica e imunológica, e o CMVH é um dos agentes etiológicos comumente associado.

A maioria das infecções virais após transplante de medula óssea deve-se à reativação de vírus-DNA latente, especialmente os do grupo herpes vírus. O primeiro a reativar-se, em torno do 17º dia, é o vírus *Herpes simplex*, seguido pelo CMVH, entre os 60º e o 90º dias, e pelo vírus *Varicella zoster*, 3 a 18 meses após o transplante (PRENTICE, 1989).

Com a redução da incidência da doença enxerto contra hospedeiro associada com o uso de medula óssea pobre em linfócitos T, a infecção por CMVH é a causa mais freqüente de morte entre os pacientes submetidos a transplante de medula óssea (APPERLEY; GOLDMAN, 1988; WINTSTON et al., 1990).

A infecção relaciona-se com vírus de fonte exógena ocasionando infecção primária ou reinfecção, ou com reativação de vírus endógeno latente. Diversas síndromes clínicas estão associadas com CMVH-infecção, a mais significativa é a pneumonia intersticial (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

A prevalência de infecção por CMVH nos pacientes submetidos a TMO varia de 50 a 70%, dos quais 10 a 50% apresentam quadro de pneumonia intersticial, com índices de mortalidade que oscilam de 15 a 80% dos casos. A pneumonia intersticial é o maior determinante isolado de mortalidade e o CMVH tem sido o único agente consistentemente isolado em grande número de casos (PAULIN et al., 1986; PRENTICE, 1989; WINSTON; GALE, 1991).

Fatores de risco para pneumonia por CMVH incluem irradiação corporal total na fase de condicionamento, doença enxerto contra hospedeiro mais grave que Grau II, faixa etária mais elevada e raça, mais freqüente em caucasianos que não-caucasianos (APPERLEY; GOLDMAN, 1988; WINSTON et al., 1990).

VERDONCK et al. (1985b) sugerem uma possível relação entre CMVH-infecção e trombocitopenia prolongada, o que, além de contribuir para a gravidade do quadro clínico, implicaria maior número de transfusões com conseqüente aumento do risco de infecções relacionadas.

Em casos de autotransplante ou transplante de medula óssea entre gêmeos idênticos a prevalência de infecção é semelhante, embora raramente sintomática (WINSTON; GALE, 1991).

O risco de infecção por CMVH está relacionado com o perfil sorológico do receptor antes do transplante e com o dos doadores de medula e de sangue e derivados e com a forma aguda da doença enxerto contra hospedeiro. Entre os receptores soronegativos a prevalência de infecção por CMVH varia de 20 a 40% e entre os soropositivos de 70 a 80% (APPERLEY; GOLDMAN, 1988; MEYERS et al., 1986; MILLER et al., 1986).

O perfil sorológico do doador de medula óssea também está relacionado com a prevalência da forma crônica da doença enxerto contra hospedeiro, outra situação de risco elevado para a sobrevida do enxerto e do hospedeiro (BOSTRÖM et al., 1990).

O risco de doença enxerto contra hospedeiro crônica é significativamente maior para o paciente com doador soropositivo para CMVH, 55%, quando comparado com o risco de 16,5% para o paciente com doador soronegativo para CMVH (JACOBSEN et al., 1986).

O risco de adquirir CMVH-infecção através de transfusão de sangue ou derivados varia de 1 a 12% por unidade transfundida. Pacientes submetidos a transplante de medula óssea, que recebem derivados do sangue de

mais de 50, às vezes de até 250 doadores diferentes, apresentam risco consideravelmente elevado de infecção (GRUMET, 1984; APPERLEY; GOLDMAN, 1988; PRINCE et al., 1971; KANE et al., 1975).

Estudando 70 casos consecutivos de adultos submetidos a transplante de medula óssea, MACKINNON et al. (1988) não encontraram nenhum caso de CMVH-infecção entre os 22 pacientes soronegativos que receberam sangue e derivados exclusivamente de doadores soronegativos e prevalência de 63% entre os 16 soropositivos submetidos a transplante homólogo que receberam sangue e derivados não triados e de 18% entre os 17 submetidos a autotransplante.

A transfusão de granulócitos de doadores soropositivos representa outro importante fator de risco a esses pacientes. A incidência de CMVH-infecção aumenta de 30% em receptores soronegativos que não recebem granulócitos para 60-75% entre os que recebem (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

Em estudo delineado para analisar fatores de risco e sua associação com infecção por CMVH sintomática e assintomática, PAULIN et al. (1986) observaram 73 pacientes consecutivos submetidos a transplante de medula óssea entre 1975 e 06 de setembro de 1983 no Karolinska Hospital, Estocolmo, Suécia, considerando as seguintes variáveis: diagnóstico básico (doença maligna/doença não maligna), pareamento de sexo, idade do doador e do receptor, HLA pareado/não pareado, quantidade de medula transfundida, dia da "pega do enxerto" ($>0,2 \times 10^9$ leucócitos/l) antes ou após o 14º dia, profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro (metotrexate x ciclosporina), esplenectomia, descontaminação intestinal, cistite hemorrágica, doença enxerto contra hospedeiro (grau 0 - I x II - IV), pareamento de grupo sanguíneo e transfusão de leucócitos (granulócitos e/ou "buffy-coat").

Quando as idades do doador e do receptor foram analisadas como variáveis contínuas, os receptores com doadores mais jovens e os receptores mais jovens apresentaram incidências menores de infecção. Transfusão de

leucócitos esteve associada significativamente com incidência elevada de infecção. Quando se controlou a variável transfusão de leucócitos, doses menores de medula transfundida estiveram associadas com incidência maior de infecção comparadas com doses maiores.

À análise multivariada, o impacto da soronegatividade do receptor é tão importante que nenhuma das outras variáveis consideradas, analisadas em conjunto ou separadamente, altera o risco da infecção.

A incidência anual de CMVH-infecção foi de 68%. Pacientes soronegativos antes do transplante apresentaram uma incidência anual de 35% e os soropositivos de 87%. A incidência anual de infecção sintomática foi de 33%.

O título de anticorpos anti-CMVH antes do transplante não apresentou correlação com o risco de infecção sintomática ou com a taxa de mortalidade. A capacidade de responder à infecção com aumento significativo do título de anticorpos foi menor nos pacientes com pneumonia intersticial quando comparados aos pacientes com outras manifestações clínicas da infecção.

3.6 TRANSFUSÃO DE SANGUE E DERIVADOS E RISCO DE CMVH-INFECÇÃO

A elevada prevalência de infecção por CMVH associada com transfusão de sangue e derivados caracteriza o CMVH como o agente infeccioso mais comumente transmitido via transfusão de sangue em relação a todos os outros agentes com teste diagnóstico confiável e disponível, o que se justifica com a elevada prevalência de anticorpos observada em todas as populações de doadores estudadas e com a capacidade de alguns desses doadores positivos, portadores de infecção latente e assintomática, transmitir a infecção a pacientes susceptíveis (BAYER et al, 1984; TEGTMEIER, 1984).

A relação causal entre CMVH-infecção e transfusão de sangue foi comprovada quando TOLPIN et al. (1985) apresentaram evidências bioquímicas e moleculares da transmissão de uma cepa de CMVH, geneticamente identificada, entre o doador e seus receptores.

A prevalência de infecção por CMVH de 17,9%, medida entre 151 recém-natos internados em uma unidade de alto risco e acompanhados por período médio de sete meses, foi significativamente menor entre os que não receberam transfusão de sangue, 10,8% (8/74), quando comparada com a de 24,7% (19/77) observada entre os transfundidos (YEAGER, 1974).

Estudando 24 recém-natos submetidos a pelo menos uma ex-sangüíneo transfusão, NANKERVIS (1976) observou uma prevalência de CMVH-infecção de 20,8%. A prevalência observada naqueles que receberam sangue de doador CMVH-negativo foi significativamente menor, 10,0%, do que a daqueles transfundidos com sangue de doador CMVH-positivo, 28,6%.

A prevalência de CMVH-infecção pós-transfusão de sangue ou derivados varia de 5 a 67%, média de 14%, em pacientes imunocompetentes, situando-se em torno de 4% ao considerar-se a presença de doença clinicamente manifesta, e adquire importância nosológica significativa para pacientes imunodeprimidos, especialmente prematuros de baixo peso e os submetidos a transplante de órgãos (TEGTMEIER, 1984; SINNOTT; CANCIO, 1987).

Em 140 pacientes soronegativos submetidos a transfusão de sangue, MONIF et al. (1976) mediram prevalência de CMVH-infecção de 3,5% entre os que receberam sangue somente de doadores soronegativos e de 24,1% entre os que receberam pelo menos uma unidade de doador soropositivo.

Em 74 prematuros filhos de mães soronegativas e transfundidos com sangue de doadores soropositivos, YEAGER et al. (1981) observaram 10 casos (13,5%) de CMVH-infecção, 5 (50,0%) com morbidade significativa, incluindo 4 mortes relacionadas com CMVH. Entre os 90 recém-natos filhos de

mães soronegativas que receberam sangue de doadores soronegativos para CMVH não foi diagnosticado nenhum caso de CMVH-infecção. Entre os filhos de mães soropositivas a prevalência de CMVH-infecção foi de 15,0% (9/60) para os que receberam transfusão de sangue de doadores soropositivos e de 17,6% (23/131) para os que receberam sangue de doadores soronegativos.

O risco de adquirir CMVH-infecção, variável dependente da quantidade de sangue transfundido (KANTOR; JOHNSON, 1970; STEVENS et al., 1970; ADLER, 1983), é estimado em valores que variam entre 0,1 e 5% por unidade transfundida (NANKERVIS, 1976; ONORATO et al., 1985; PREIKSAITIS et al., 1988b).

NUMAZAKI et al. (1974) observaram que o risco de CMVH-infecção que variou de 0%, para uma unidade transfundida, a 39%, para 15 ou mais, é proporcional ao número de unidades transfundidas, inversamente proporcional ao título de anticorpos anti-CMVH preexistentes à transfusão e mais alto para as mulheres do que para os homens.

Estudando 637 pacientes soronegativos para CMVH, com idade de 0 a 61 anos, entre neonatos, gestantes, grandes queimados, os submetidos a cirurgia cardiovascular ou de grande porte, politraumatizados ou com quadro de hemorragia digestiva, tratados com transfusão de sangue ou derivados de 5.907 doadores, PREIKSAITIS et al. (1988a) calcularam um risco de CMVH-infecção de 0,1% por unidade de derivado celular sangüíneo transfundida, aproximadamente 0,4% para cada unidade celular soropositiva, pressupondo que cada paciente recebeu somente uma unidade de sangue contaminada.

Em uma população de 126 recém-natos soronegativos transfundidos, mediram um risco de infecção por unidade de derivado celular de 0,2% e de 0,4% por unidade soropositiva, pressupondo uma unidade contaminada para cada recém-nato (PREIKSAITIS et al., 1988b).

O uso de sangue e derivados CMVH-negativos, o uso de derivados sangüíneos pobres em leucócitos, especialmente plaquetas e hemácias de

doadores previamente não selecionados para CMVH, o uso de hemácias deglicerolizadas, a indicação criteriosa da transfusão de leucócitos, a autotransfusão e o uso de sangue estocado ou congelado preferencialmente a sangue fresco estão relacionados com redução da freqüência e gravidade das infecções primárias por CMVH (LANGENHUYSEN, 1969; LANG et al., 1977; TOLKOFF-RUBIN et al., 1978; BENSON et al., 1979; ADLER, 1984; ADLER et al., 1984; BRADY et al., 1984; SANDLER, 1984; STREIFF et al., 1984; TEGTMEIER, 1984; 1986; 1988; THE, 1984; VERDONCK et al., 1985a; 1987; BOWDEN et al., 1987; MEYERS, 1988; GILBERT et al., 1989; SALM, 1990).

O uso de hemácias lavadas, embora não reduzindo a prevalência de CMVH-infecção em recém-natos de baixo peso, relacionou-se com a presença de infecções assintomáticas sugerindo que poderia oferecer algum benefício quando comparado ao uso de derivados sangüíneos convencionalmente preparados (WILLIAMS et al., 1984; DEMMLER et al., 1985a).

Apesar de não se conhecer tratamento definitivo para a infecção por CMVH, numerosos estudos têm sugerido a importância do uso de sangue e derivados anti-CMVH negativos, de imunoglobulina intravenosa e de drogas antivirais em prevenir ou modificar a morbidade e a mortalidade da infecção em prematuros e recém-natos de baixo peso, em pacientes imunodeprimidos e em transplantados (TEGTMEIER, 1986; WINSTON et al., 1990; WINSTON; GALE, 1991).

O impacto da soronegatividade do receptor antes do transplante no risco de infecção por CMVH e o desconhecimento de um tratamento definitivo revestem de significativa importância manter negativo o paciente soronegativo, o que pode ser conseguido evitando-se o uso de sangue e derivados soropositivos nesses pacientes, implicando triagem dos doadores de sangue. Os receptores soronegativos beneficiam-se com o uso exclusivo de produtos soronegativos mesmo que seus doadores de medula apresentem sorologia positiva para CMVH (PAULIN et al., 1986; WINSTON; GALE, 1991).

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das infecções virais depende da identificação de uma resposta imunológica específica ou do isolamento do vírus.

O envolvimento do CMVH em diversas situações clínicas, que variam de mal-formações congênitas a complicações graves, às vezes fatais, após transfusão de sangue ou derivados e transplante de órgãos, suscita a necessidade e importância de técnicas diagnósticas capazes de identificar acurada e precocemente a infecção por CMVH.

O objetivo-último do teste diagnóstico é instrumentar clínicos e pesquisadores nos processos de tomada de decisão. Na prática clínica o diagnóstico de infecção ou doença por CMVH implica instituir medidas profiláticas ou terapêuticas pertinentes.

Os testes sorológicos têm sido utilizados para estimar o risco relativo de infecção congênita por CMVH, infecção transmitida por transfusão de sangue e infecção relacionada com transplante de órgãos (FAIX, 1985).

Nos inquéritos epidemiológicos e na triagem de doadores de sangue e derivados e de doadores de órgãos, a correta classificação da população em estudo em soropositiva ou soronegativa para CMVH é variável dependente da acurácia do teste sorológico utilizado.

O diagnóstico sorológico de CMVH-infecção fundamenta-se na soro-conversão de um indivíduo soronegativo ou em aumento de quatro ou mais vezes no título de anticorpos de indivíduo imune (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

HORODNICEANU; MICHELSON (1980) estabeleceram quatro critérios que definem um bom teste para detectar a presença de anticorpos anti-CMVH:

- a) o teste deve ser amplamente reagente com as diversas cepas de CMVH sem apresentar reação cruzada com os outros integrantes do grupo herpes vírus;
- b) os resultados devem ser reproduzíveis intra e entre laboratórios. A reprodutibilidade depende, também, da amplitude da diferença entre as reações negativas e as positivas. Se a diferença for muito pequena, variação de uma ou duas diluições pode gerar um resultado falso negativo;
- c) a sensibilidade deve ser grande o suficiente para detectar pequenas quantidades de anticorpos nas amostras diluídas;
- d) as técnicas não devem exigir grandes investimentos em tempo e dinheiro. Quando possível devem ser usados reagentes disponíveis comercialmente, eliminando, assim, o tempo gasto com o preparo dos reagentes e com a verificação de cada lote.

O genoma do CMVH tem capacidade para codificar de 70 a 80 proteínas. Qualquer proteína codificada ou proteína celular modificada pelo vírus pode ser utilizada como antígeno-reagente nas reações sorológicas (HORODNICEANU; MICHELSON, 1980).

Evidências diretas ou indiretas da presença de CMVH, embora confirmem o diagnóstico de CMVH-infecção, não estabelecem que o CMVH seja o agente etiológico de determinada síndrome clínica, principalmente ao considerar-se a possibilidade de excreção viral prolongada, durante meses ou anos, após infecção primária e sua recorrência em pacientes imunodeprimidos.

Os procedimentos diagnósticos que comprovam a infecção por CMVH incluem cultura, microscopia eletrônica para pesquisa de vírions de CMVH, demonstração histológica ou citológica do efeito citopático típico do CMVH, pesquisa de antígenos e/ou genoma virais em tecidos infectados e testes sorológicos (DREW, 1988).

Como o vírus precede a resposta imunológica detectável, a abordagem virológica do diagnóstico é preferível à sorológica. O isolamento do vírus indica, também, quais os órgãos comprometidos pela infecção e pode ser utilizado como marcador da resposta à quimioterapia antiviral.

O tempo de incubação de duas a três semanas necessário para a expressão do efeito citopático nas culturas de células motivou o desenvolvimento de técnicas imunoquímicas para identificar seqüências de DNA ou proteínas específicas do CMVH como a pesquisa de DNA viral, a pesquisa de focos fluorescentes de anticorpos monoclonais anti-antígenos virais precoce-imediato e precoce, imunofluorescência de células marcadas com anticorpos monoclonais anti-CMVH e ensaio imunoenzimático (GRIFFITHS, 1988; 1989).

Diversos testes sorológicos detectam anticorpos produzidos em resposta à infecção por CMVH: testes de neutralização (NT), de fixação do complemento (CF), imunofluorescência, aglutinação do látex, teste de aglutinação plaquetária, imunofluorescência anticomplemento (ACIF), hemaglutinação indireta (IHA), ensaio imunoenzimático (ELISA), radioensaio (RIA), imunoprecipitação (IP), contra-imunoeletroforese (CIE), imunoperoxidase (IPO) e reação em cadeia da polimerase (PCR) (WELLER, 1971a; HORODNICEANU; MICHELSON, 1980; APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

O teste de neutralização emprega somente antígenos da membrana viral, caracterizando-se como o teste mais suscetível à variação entre as cepas. É o método de escolha para o estudo da diferença antigênica entre as cepas.

Os testes de hemaglutinação indireta, fixação do complemento, ELISA, contra-imunoeletroforese, radioensaio e imunoprecipitação utilizam antígenos de amplo espectro, compostos predominantemente por partículas virais e corpúsculos de inclusão e por fragmentos de células infectadas. Essas técnicas devem envolver diferentes proteínas virais

considerando a variação temporal dos anticorpos que cada técnica detecta (HORODNICEANU; MICHELSON, 1980).

Os anticorpos fixadores de complemento, embora tendam a flutuar entre títulos positivos e não-detectáveis e não persistam indefinidamente após a infecção primária, são sensíveis para identificar elevações no título de anticorpos anti-CMVH (WANER et al., 1973; HORODNICEANU; MICHELSON, 1980).

O teste de hemaglutinação indireta realizado com sangue coletado em cartões-teste, conserváveis por três semanas a temperatura ambiente ou indefinidamente a -30°C, é adequado às exigências dos inquéritos epidemiológicos.

As técnicas de imunofluorescência e as correlatas, ACIF e IPO, localizam microscopicamente os antígenos (HORODNICEANU; MICHELSON, 1980).

HORODNICEANU; MICHELSON (1980) sugeriram uma classificação por ordem decrescente de sensibilidade para os testes sorológicos que identificam anticorpos anti-CMVH: ELISA, radioimunoensaio, hemaglutinação indireta, fixação do complemento, contra-imunoelektroforese e imunoprecipitação.

O teste de fixação do complemento é o teste sorológico utilizado na maior parte das pesquisas publicadas, o que provavelmente se relaciona com a simplicidade da técnica e com a disponibilidade comercial de todos os reagentes, embora os títulos obtidos por ELISA, radioimunoensaio e ACIF sejam 10 a 100 vezes maiores (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

Em uma população normal, técnicas mais sensíveis não identificam um número significativamente maior de indivíduos soropositivos, entretanto são necessárias para detectar títulos geralmente baixos de anticorpos em pacientes imunodeprimidos.

APPERLEY; GOLDMAN (1988) estudaram 174 amostras de soro pré-transplante de 87 pares doador-receptor para comparar os testes de fixação

de complemento e radioimunoensaio. Cinco amostras apresentaram resultado falso-negativo ao teste de fixação do complemento, resultando em sensibilidade de 89%. Não foi observado nenhum resultado falso-positivo.

Para o diagnóstico sorológico de CMVH-infecção e para o rastreamento de anticorpos em pacientes e em doadores de sangue e de órgãos, são necessárias técnicas sensíveis, evitando-se assim os resultados falso-negativos.

BOOTH et al. (1982), comparando a sensibilidade e especificidade de alguns testes utilizados para pesquisa de anticorpos anti-CMVH, observaram uma prevalência de resultados falso-negativos e falso-positivos, igualmente distribuídos, de 0,6% para ELISA e radioimunoensaio, de 1,5% para fixação do complemento, de 1,6% para ACIF e de 3,6% para hemaglutinação passiva. Os autores atribuíram parte do mau desempenho do teste de hemaglutinação a problemas técnicos.

Quando a soronegatividade para CMVH é utilizada como critério para a decisão de administrar sangue ou derivados CMVH-negativos e/ou globulina anti-CMVH, para a seleção de doadores de sangue ou órgãos CMVH-negativos e no pareamento receptor-doador em transplantes de órgãos, há indicação formal de uso de testes de grande sensibilidade, ELISA ou radioimunoensaio, ou necessidade de confirmar os resultados soronegativos do teste de fixação de complemento com testes específicos ou mais sensíveis (APPERLEY; GOLDMAN, 1988).

CASTELLANO et al. (1977) observaram sensibilidade de 88,9% quando compararam a pesquisa de anticorpos anti-CMVH por ELISA com o teste de hemaglutinação indireta. Foi o primeiro relato encontrado na literatura revisada analisando o desempenho da técnica ELISA, descrita por Engvall e Perlmann em 1972 e aplicada na pesquisa de anticorpos anti-CMVH por Voller, Bidwell e Bartlett em 1976.

SERERAT et al. (1986) compararam quatro técnicas, ELISA (Litton), ELISA (Abott), aglutinação do látex e fixação do complemento, com o objetivo de identificar a mais adequada para a triagem sorológica de doadores de sangue. Os testes que apresentaram melhor desempenho foram o de fixação do complemento com sensibilidade de 86,3% e especificidade de 98,2%, ELISA (Abott) e aglutinação do látex com 100% e 96,4%. Os valores preditivos negativo e positivo foram de 83,1% e 98,6% para fixação do complemento e de 100% e 97,3% para ELISA (Abott) e aglutinação do látex. Os autores sugeriram que a técnica ideal para triagem de doadores de sangue deve ser adaptável para operar com um grande número de amostras produzindo resultados acurados sem consumir muito tempo, deve ser sensível, específica e econômica.

A pesquisa de anticorpos anti-CMVH por ELISA, procedimento de execução rápida e não onerosa, apresenta acurácia que varia de 86,2 a 100,0%, sensibilidade de 91,4 a 100,0%, especificidade de 56,2 a 100,0%, valor preditivo positivo de 87,1 a 100,0% e valor preditivo negativo de 35,3 a 100,0% (KLINE et al., 1983; KURTZ; BARLOW, 1984; GRINT et al. 1985; LAROCCO et al., 1986; ORY et al., 1987; LELAND et al., 1989; VAN DEN BERG et al., 1989).

A sensibilidade de um teste diagnóstico mede a ausência de resultados falso-negativos, ou enunciada de outra forma, é a proporção de testes positivos entre os doentes. Estima a probabilidade de o teste ser positivo quando há doença.

A especificidade mede a ausência de resultados falso-positivos, ou é a proporção de testes negativos entre os não-doentes. Estima a probabilidade de o teste ser negativo quando não há doença.

A acurácia de um teste diagnóstico estima a probabilidade de testes verdadeiros entre todos os testes realizados (GRINER et al., 1981; 1986).

Em um programa de transplantes, a utilidade principal da acurácia é atribuir confiabilidade às estimativas dos efeitos clínicos possíveis geradas pelo teste (CHOU; SCOTT, 1988).

A classificação sorológica acurada dos doadores e receptores de sangue e derivados e de órgãos é fundamental para o correto pareamento doador-receptor e conseqüente prevenção da infecção primária por CMVH nos receptores.

Considerando especificamente a pesquisa de anticorpos anti-CMVH por ELISA com teste Enzygnost-CMVH, GRINT et al. (1985) observaram acurácia de 97,0%, sensibilidade de 96,7%, especificidade de 97,1%, valor preditivo positivo de 96,3% e valor preditivo negativo de 97,5%, quando comparado com radioimunoensaio. ORY et al. (1987) mediram sensibilidade e especificidade de 100,0%, testando o soro de 202 doadores de sangue e de órgãos. Em 277 pacientes imunodeprimidos observaram acurácia de 97,8%, sensibilidade de 100,0%, especificidade de 85,4%, valor preditivo positivo de 97,5% e valor preditivo negativo de 100,0%.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO ALVO

População de doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

5.2 DELINEAMENTO

Estudo transversal ou de prevalência realizado na população de doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

5.3 DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA

Para um real dimensionamento da amostra, analisou-se o número de doadores atendidos no Banco de Sangue, mês a mês, no primeiro semestre de 1986, em suas três unidades de coleta - Hospital de Clínicas, coleta externa e unidade móvel. Obteve-se um total de 4.991 doadores, 65% atendidos no Hospital de Clínicas, 24% na coleta externa e 11% na unidade móvel, com média mensal de 832 doadores.

5.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho da amostra mínima utilizou-se a fórmula de inferência estatística:

$$n \geq \frac{z_c^2}{4 E^2}$$

Onde:

$z_c = 1,96$ para 95% de confiança;

$E = 0,042$ para uma estimativa de erro que não pode exceder 5%.

Então:

$$n \geq \frac{1,96^2}{4 (0,042)^2} \geq 544,44$$

Donde se concluiu que o tamanho da amostra mínima seria de 545 doadores.

5.5 PERÍODO DE AMOSTRAGEM

A partir dos números obtidos para o dimensionamento da amostra e com o cálculo do tamanho da amostra ideal, decidiu-se que um período de 90

dias seria suficiente para atingir uma amostra que representasse corretamente a população de doadores de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná .

Considerando que a coleta de dados realizada em um só período do dia ou em uma só unidade de coleta poderia originar um erro de amostragem, obtendo-se, assim, uma população em estudo que não representaria a população alvo, ou seja, a população de doadores de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, decidiu-se dividir cada um dos noventa dias programados para coleta de dados em três períodos:

- a) manhã: 07 às 12 horas;
- b) tarde: 12 às 18 horas;
- c) noite: 18 às 24 horas.

O período da madrugada (0 às 07 horas) não foi considerado por ser desprezível o número de doadores que compareceu ao Banco de Sangue nesse período no primeiro semestre de 1986.

Utilizou-se o critério de aleatoriedade para decidir em que período de cada dia seria realizada a coleta de dados. Obteve-se, então, a seguinte distribuição:

- a) período da manhã: 31 dias;
- b) período da tarde: 30 dias;
- c) período da noite: 29 dias.

Cada um dos períodos foi reunido em grupos de 7 para formar uma semana, obtendo-se, então, 4 semanas com coleta no período da manhã, 4 semanas à tarde, 4 semanas à noite e um saldo de 6 dias assim distribuídos: 3 dias com coleta no período da manhã, 2 dias no período da noite e 1 dia no período da tarde.

Para decidir a ordem do turno da coleta de dados em cada uma das 12 semanas do estudo, utilizou-se o critério de aleatoriedade que originou a seguinte distribuição:

- semana 1: 01.09 a 07.09 - manhã
- semana 2: 08.09 a 14.09 - noite
- semana 3: 15.09 a 21.09 - tarde
- semana 4: 22.09 a 28.09 - manhã
- semana 5: 29.09 a 05.10 - tarde
- semana 6: 06.10 a 12.10 - manhã
- semana 7: 13.10 a 19.10 - noite
- semana 8: 20.10 a 26.10 - manhã
- semana 9: 27.10 a 02.11 - noite
- semana 10: 03.11 a 09.11 - tarde
- semana 11: 10.11 a 16.11 - noite
- semana 12: 17.11 a 23.11 - tarde
- dia 24.11 - tarde
- dia 25.11 - noite
- dia 26.11 - manhã
- dia 27.11 - tarde
- dia 28.11 - manhã
- dia 29.11 - manhã
- dia 30.11 - tarde.

Quanto à unidade de coleta, optou-se, também, pelo critério de aleatoriedade para decidir em que unidade a coleta seria realizada todas as vezes que houve coleta de sangue em mais de uma unidade, simultaneamente, no período alocado para coleta de dados.

5.6 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os indivíduos que compareceram no Banco de Sangue com o objetivo de doar sangue, no turno alocado para coleta de dados durante o período de amostragem e que foram classificados aptos pelo Serviço de Triagem de Doadores do Banco de Sangue (anexo 1).

5.7 INSTRUMENTOS DA PESQUISA

Questionário e teste sorológico para identificar a presença ou ausência de anticorpos IgG anti-CMVH no soro dos doadores constituíram os instrumentos da pesquisa.

O questionário compôs-se de 40 perguntas diretas, com respostas abertas e fechadas, incluindo variáveis categóricas nominais, dicotômicas e ordinais e variáveis discretas, elaboradas com o objetivo de identificar algumas características pessoais dos doadores - condições de habitação e moradia, níveis sócio-econômico e de instrução, locais de nascimento, procedência e residência atual, tipo de parto, cuidados médicos básicos na infância, situação mórbida pregressa e atual e alguns hábitos pessoais (anexo 2).

Quanto à aplicação do questionário, decidiu-se ser responsabilidade exclusiva da pesquisadora, após consentimento do doador, que, nesse momento, era informado da realização de um teste a mais com "seu sangue", além dos de rotina.

Para identificação de anticorpos IgG anti-CMVH, decidiu-se pelo uso da técnica de enzimoimunoensaio (ELISA) em amostra de soro aliqüotada da obtida para os testes de rotina do Banco de Sangue.

5.8 TRATAMENTO DA ALÍQUOTA

O soro de cada doador foi separado em duas alíquotas de aproximadamente 2 ml. Cada alíquota acondicionada em frasco plástico de 5 ml com tampa de rosca e armazenada a -70°C até a realização do teste sorológico para pesquisa de anticorpos anti-CMVH. A tipagem sangüínea, o volume globular e a sorologia de rotina do Banco de Sangue - pesquisa de antígeno de superfície anti-hepatite B e de anticorpos antivírus da imunodeficiência humana tipo 1 (anti-HIV 1), sorologia para Chagas e para lues -, foram realizados em até 12 horas após a coleta do sangue.

5.9 TESTE DIAGNÓSTICO

Optou-se por utilizar Enzygnost Anti-Cytomegalovirus Test Kits (Behringwerke AG, Marburg, Alemanha), reagentes para detecção de anticorpos IgG anti-CMVH por enzimoimunoensaio (ELISA).

Cada placa Enzygnost possibilita 48 testes e é composta por seis tiras com capacidade para oito reações com antígeno e oito com controle de antígeno. Antígenos esses obtidos de culturas de células infectadas e não-infectadas por CMVH, cepa AD169, e fixados nas áreas de teste.

O método do teste fundamenta-se na reação antígeno-anticorpo com fixação seletiva de anticorpos IgG. Os anticorpos, se presentes na amostra de soro em teste, ligam-se ao antígeno fixado na placa formando um complexo antígeno-anticorpo. A especificidade anti-IgG é obtida pela adição de soro de coelho anti-IgG humana conjugado com fosfatase alcalina, que reagindo com a solução de substrato gera, por decomposição enzimática, uma coloração amarelo-esverdeada. Os elementos "não ligados" nas respectivas reações são removidos por sucessivas lavagens.

O teste foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.

Resumidamente, cada soro diluído a um título de 1:44 foi adicionado em dois "poços", antígeno (CMVH) e controle de antígeno, reagindo durante 01 hora a 37°C. O soro é aspirado e o anticorpo não reagente removido por sucessivas lavagens. Adiciona-se anticorpo de coelho anti-IgG humano conjugado com fosfatase alcalina e incuba-se a reação durante 01 hora a 37°C. Após repetidas lavagens, adiciona-se a solução de substrato para o desenvolvimento da reação de cor amarelo-esverdeada, interrompida em 30 minutos pelo uso de solução de NaOH 2N. A intensidade da reação de cor é medida pela absorção de luz em comprimento de onda de 405 nm, utilizando-se espectrofotômetro automático para leitura da placa. A reação é considerada positiva quando a diferença de densidade óptica entre o antígeno e o controle de antígeno é igual ou superior a 0,2 de absorção.

5.10 TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados obtidos com a aplicação do questionário foram codificados numericamente para análise estatística (anexo 3).

5.11 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram considerados elegíveis para o estudo 565 doadores voluntários de sangue, no período entre 01 de setembro e 30 de novembro de 1986.

5.11.1 PERDAS

Não foi possível a análise do material de cinco doadores, caracterizando uma perda de 0,9%. Duas perdas ocorreram na etapa de aplicação do questionário e três na etapa de descongelamento.

As alíquotas de soro dos dois doadores perdidos na etapa de aplicação do questionário permaneceram no estudo até a realização do teste diagnóstico, quando ambas apresentaram sorologia positiva para CMVH.

5.12 VALIDADE INTERNA

Os 563 questionários foram aplicados exclusivamente pela pesquisadora que, para assegurar a acurácia da aferição e a consistência do instrumento, formulou uma única vez cada pergunta, exceto quando solicitada pelo doador a repeti-la, e não censurou, replicou e/ou argüiu nenhuma das respostas.

Os 562 soros foram testados em diversas etapas. Na primeira etapa testou-se uma única placa, utilizando-se o controle positivo fornecido pelo fabricante.

O soro mais fortemente positivo e o mais fortemente negativo foram fracionados em diversas alíquotas, identificados como C_1 e C_2 e armazenados a -70°C .

Em cada placa de testes, testou-se C_1 , C_2 e duas amostras conhecidas, positiva e negativa, escolhidas pelo critério de aleatoriedade entre os positivos e negativos da etapa imediatamente anterior, operacionalmente viabilizado pelo fracionamento de cada soro em duas alíquotas na fase de coleta de dados.

Cada um dos quatro controles foi incluído entre os desconhecidos e rotulado pela pesquisadora como amostra. As bioquímicas responsáveis pelo teste foram informadas de que em cada placa de 48 testes estavam distribuídos 4 soros controle entre os desconhecidos. A decodificação das amostras em casos e controles foi sempre realizada após a leitura final das placas.

Cada um dos quatro controles de cada etapa foi enviado para um laboratório externo que desconhecia quais amostras representavam os controles desde a primeira etapa, C_1 e C_2 , e quais delas os controles da etapa imediatamente anterior. O uso de teste diagnóstico de metodologia diferente do utilizado no estudo inviabilizou o controle de qualidade externo planejado.

5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o pacote estatístico SAEG (Sistema para Análises Estatísticas e Genética), versão 2.0, para análise descritiva de cada uma das 40 variáveis identificadas pelo questionário.

Aplicou-se a análise multivariada, Função Discriminante de Fisher, para determinar a significância da associação de um conjunto de variáveis com o estado sorológico do doador.

A análise discriminante estabelece um critério, função discriminante, que permite classificar corretamente um indivíduo X , com base na medida de um número p de suas características, em uma das duas populações descritas.

O objetivo principal da análise discriminante é gerar uma combinação linear de características ou variáveis, onde:

$$y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

e, então, classificar determinado indivíduo em uma das populações com base no valor y de suas características.

As técnicas de análise discriminante identificam qual combinação das variáveis estudadas distingue a população 1 da população 2 (KLEINBAUM et al., 1988).

Para definir a significância estatística da relação entre as diferenças observadas na distribuição das variáveis estudadas e a presença ou ausência

de anticorpos anti-CMVH, utilizou-se o teste não-paramétrico do Qui-Quadrado com correção de Yates e o teste paramétrico t de Student.

Para medir a magnitude da associação entre características individuais e estado sorológico dos doadores, utilizou-se o cálculo da Razão de Chances, que compara a frequência relativa de determinada característica com a presença ou ausência de anticorpos anti-CMVH:

$$RC = \frac{AD}{BC}$$

onde:

A = doadores CMVH-positivos expostos a determinada característica;

B = doadores CMVH-negativos expostos;

C = doadores CMVH-positivos não-expostos;

D = doadores CMVH-negativos não-expostos.

Compõe-se, então, a tabela de contingência:

	CMVH POSITIVO	CMVH NEGATIVO
CARACTERÍSTICA PRESENTE	A	B
CARACTERÍSTICA AUSENTE	C	D

A razão de chances é uma estimativa da máxima verossimilhança, ou seja, entre todos os possíveis valores da razão de chances na população alvo, o valor calculado é o único que, com maior probabilidade, teria originado as distribuições observadas na amostra (KELSEY et al., 1986; FLETCHER et al., 1989).

Para determinar a significância estatística da estimativa de ponto da razão de chances, calculou-se o intervalo de confiança para 95%.

5.13.1 RENDA FAMILIAR

Considerando que os dados foram coletados em 1986, apresentando assim uma defasagem muito grande, recorreu-se ao processo de transformar a renda familiar em salário-mínimo vigente na época, numa tentativa de aproximá-la do valor real atual.

5.13.2 PROFISSÃO

Optou-se pela classificação por grupos de ocupação e não pela profissão mencionada evitando, assim, um número extenso e diversificado de profissões (anexo 4).

5.13.3 PROCEDÊNCIA E RESIDÊNCIA ATUAL

A procedência e a residência atual foram classificadas em capital, interior urbano, interior rural e não sabe. Caracterizou-se como procedência o local de nascimento do indivíduo.

5.13.4 BENS

Utilizou-se o processo de pontuação para codificar essa variável, o que, além de permitir o processamento estatístico, possibilitou o aproveitamento de alguns itens para a classificação do nível sócio-econômico.

5.13.5 NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO

Utilizou-se o critério de classificação de nível sócio-econômico adotado pelo IBOPE, obtendo-se assim a pontuação necessária para distribuir os indivíduos nas respectivas classes sociais (anexo 5).

6 RESULTADOS

Quinhentos e sessenta e cinco doadores voluntários de sangue, 26,3% de um total de 2.151 doadores atendidos, foram selecionados para o estudo no período entre 01 de setembro e 30 de novembro de 1986. Desses, 62 (11,0%) foram atendidos na Unidade Móvel, 136 (24,1%) na Coleta Externa, e 367 (65,0%) no Banco de Sangue.

Dos 560 doadores que compõem a população em estudo, 432 pertencem ao sexo masculino e 128 ao sexo feminino, com idade entre 14 a 64 anos, 466 são caucasianos e 94 não-caucasianos, 517 (92,3%) são soropositivos para CMVH e 43 (7,7%) são soronegativos.

TABELA 1 - POPULAÇÃO DE DOADORES EM ESTUDO SEGUNDO O TESTE SOROLÓGICO PARA CITOMEGALOVÍRUS HUMANO - SET/86 A NOV/86

TESTE SOROLÓGICO	AMOSTRA	
	Nº	%
Positivo	517	92,3
Negativo	43	7,7
TOTAL	560	100,0

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

As diferenças na distribuição das variáveis estado civil, nível sócio-econômico, situação do doador e tipo de parto entre a população de doadores soropositivos e soronegativos foram significativas.

A soronegatividade foi prevalente entre os doadores não-casados, entre os classificados como integrantes da classe alta ou média alta, entre os que doaram sangue para os pacientes do TMO ou no momento do alistamento militar e entre os que nasceram de parto hospitalar (tabelas 2, 3, 4 e 5).

**TABELA 2 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O ESTADO CIVIL - SET/86 A NOV/86**

ESTADO CIVIL	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Solteiro	193	37,2	21	48,9	214	38,2
Casado	292	56,5	15	34,9	307	54,8
Viúvo	4	0,8	2	4,7	6	1,1
Separado	3	0,6	1	2,3	4	0,7
Desquitado	5	1,0	1	2,3	6	1,1
Divorciado	2	0,3	-	-	2	0,3
União Consensual	18	3,5	3	6,9	21	3,8
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 14,16$; $p = 0,0279$)

**TABELA 3 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO POR NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO -
SET/86 A NOV/86**

NÍVEL SÓCIO- ECONÔMICO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Classe alta	25	4,8	3	7,0	28	5,0
Classe média alta	34	6,6	9	20,9	43	7,7
Classe média baixa	216	41,8	16	37,2	232	41,4
Classe pobre	188	36,4	7	16,3	195	34,8
Classe muito pobre	54	10,4	8	18,6	62	11,1
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 18,20$; $p = 0,0011$)

**TABELA 4 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A SITUAÇÃO DO DOADOR - SET/86 A NOV/86**

SITUAÇÃO DO DOADOR	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Voluntário	127	24,6	5	11,6	132	23,6
Para internados	330	63,8	27	62,8	357	63,7
Alistamento militar	6	1,2	4	9,3	10	1,8
TMO ⁽¹⁾	50	9,7	7	16,3	57	10,2
Para exames	4	0,7	-	-	4	0,7
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

(1) Transplante de medula óssea.

(χ^2 c = 19,60; p = 0,0006)

**TABELA 5 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO AS CONDIÇÕES DE PARTO - SET/86 A NOV/86**

CONDIÇÕES DE PARTO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Domiciliar	303	58,6	19	44,2	322	57,5
Hospitalar/normal	116	22,4	16	37,2	132	23,6
Hospitalar/cesárea	13	2,5	1	2,3	14	2,5
Hospitalar/não sabe	15	2,9	5	11,6	20	3,5
Não sabe	70	13,6	2	4,7	72	12,9
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

(χ^2 c = 16,02; p = 0,0299)

A distribuição da variável estado civil apresentou diferença significativa entre os doadores soropositivos e os soronegativos. As classes solteiros e casados agruparam 93,8% e 83,7% dos doadores respectivamente (tabela 2).

À comparação da população de doadores casados com a de não-casados, observou-se uma chance de soropositividade 2,4 vezes maior entre os casados (quadro 3).

**QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS E SOROPOSITIVIDADE -
SIGNIFICÂNCIA E MAGNITUDE DA ASSOCIAÇÃO**

CARACTERÍSTICA INDIVIDUAL	Nº DE DOADORES EXPOSTOS	Nº DOADORES CMVH-POSITIVOS		SIGNIFICÂNCIA DA ASSOCIAÇÃO		MEDIDA DO EFEITO	
		OBS(1)	ESP(2)	χ^2	p	RC(3)	IC95%(4)
GRUPO SANGÜÍNEO							
Não-AB	538	500	497	5,3	0,0217	3,9	1,2 a 12,0
AB	22	17	20				
CLASSE SOCIAL							
Não A/Não MA(5)	489	458	451	8,3	0,0039	3,0	1,4 a 6,5
Alta/Média-alta	71	59	66				
SITUAÇÃO DO DOADOR							
Não alist/TMO(6)	493	461	455	6,7	0,0088	2,8	1,3 a 6,2
Alist/TMO	67	56	62				
TIPO DE PARTO							
Não hospitalar	394	373	364	9,2	0,0023	2,7	1,4 a 5,3
Hospitalar	166	144	153				
ESTADO CIVIL							
Casado	307	292	283	6,6	0,0100	2,4	1,2 a 4,9
Não-casado	253	225	234				
RENDA							
<11,2 SM(7)	407	382	376	4,2	0,0404	2,0	1,0 a 4,0
≥11,2 SM	153	135	141				

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

(1) Observado

(2) Esperado

(3) Razão de chances

(4) Intervalo de confiança

(5) Não alta/não média-alta

(6) Alistamento militar/TMO

A distribuição da variável nível sócio-econômico apresentou diferença significativa entre os doadores soropositivos e os soronegativos. As classes sociais alta e média-alta apresentaram prevalência de soronegatividade maior que a esperada. As classes média e pobre apresentaram

prevalência de soropositivos maior e de soronegativos menor que as esperadas. A classe muito pobre apresentou prevalência de soropositividade e de soronegatividade maior que as esperadas (tabela 3).

Ao medir-se o impacto dessas diferenças observou-se que os doadores classificados como pertencentes às classes alta e média-alta apresentaram uma chance 3.0 vezes maior de soronegatividade em relação aos doadores classificados em qualquer das outras classes (quadro 3).

Os doadores que nasceram de parto hospitalar apresentaram chance de soronegatividade 2,7 vezes maior em relação aos doadores nascidos de parto não-hospitalar (quadro 3).

A chance de soronegatividade da variável situação do doador foi 2,8 vezes maior entre os que doaram sangue para os pacientes do TMO ou no momento do alistamento militar (quadro 3).

A variável tipo sangüíneo distribuiu-se uniformemente entre os doadores soropositivos e os soronegativos (tabela 6). No entanto, quando foram comparados com os doadores classificados no grupo sangüíneo AB, os doadores classificados nos demais grupos, denominado grupo "não-AB", apresentaram chance de soropositividade 3,9 vezes maior (quadro 3).

A variável tipo sangüíneo distribuiu-se uniformemente entre os doadores soropositivos e os soronegativos (tabela 6). No entanto, quando foram comparados com os doadores classificados no grupo sangüíneo AB, os doadores classificados nos demais grupos, denominado grupo "não-AB", apresentaram chance de soropositividade 3,9 vezes maior (quadro 3).

A variável renda familiar distribuiu-se homogeneamente entre os doadores (tabela 7). Medindo-se a importância da associação entre renda familiar e estado sorológico do doador observou-se chance de soronegatividade 2,0 vezes maior entre os doadores que relataram renda familiar igual ou superior a 11,2 salários-mínimos (quadro 3).

**TABELA 6 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O TIPO SANGÜÍNEO DO DOADOR - SET/86 A NOV/86**

TIPO SANGÜÍNEO DO DOADOR	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A+	176	34,0	12	27,9	188	33,6
A-	37	7,2	5	11,6	42	7,5
B+	46	8,9	4	9,3	50	8,9
B-	8	1,6	1	2,3	9	1,6
AB+	16	3,1	5	11,6	21	3,8
AB-	1	0,1	-	-	1	0,1
O+	196	37,9	14	32,7	210	37,5
O-	37	7,2	2	4,6	39	7,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 10,11$; $p = 0,1823$)

**TABELA 7 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A RENDA FAMILIAR - SET/86 A NOV/86**

RENDA FAMILIAR (EM SALÁRIO - MÍNIMO)	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0,0 - 2,7	68	13,1	8	18,6	76	13,6
2,8 - 5,5	142	27,5	11	25,6	153	27,3
5,6 - 8,3	114	22,0	3	7,0	117	20,9
8,4 - 11,1	58	11,2	3	7,0	61	10,9
11,2 - 13,9	35	6,8	6	14,0	41	7,3
14,0 - 16,7	28	5,4	2	4,6	30	5,4
16,8 - 19,5	21	4,1	5	11,6	26	4,6
19,6 - 124,4	51	9,9	5	11,6	56	10,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

NOTA: A renda familiar foi transformada em salário-mínimo vigente na época (Cz\$ 804,00 para 11/86 - fonte: Delegacia Regional do Trabalho, Paraná).
($\chi^2_c = 13,75$; $p = 0,0557$)

A variável idade apresentou distribuição semelhante entre os doadores soropositivos e os soronegativos, com maior prevalência nas faixas de 21 a 30 e de 31 a 40 anos de idade (tabela 8).

**TABELA 8 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA - SET/86 A NOV/86**

FAIXA ETÁRIA	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
14 a 17	3	0,6	1	2,3	4	0,7
18 a 20	78	15,1	6	14,0	84	15,0
21 a 30	203	39,3	22	51,2	225	40,2
31 a 40	133	25,7	10	23,3	143	25,6
41 a 50	71	13,7	2	4,6	73	13,0
51 a 60	21	4,1	2	4,6	23	4,1
61 a 64	8	1,5	-	-	8	1,4
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 6,43$; $p = 0,3766$)

A variável idade apresentou distribuição semelhante entre os doadores soropositivos e os soronegativos, com maior prevalência nas faixas de 21 a 30 e de 31 a 40 anos de idade (tabela 8).

A idade dos doadores soronegativos variou de 17 a 57 anos, com idade média de 28,5 anos e desvio-padrão de 9,3 anos. Na população de doadores soropositivos, a idade variou de 14 a 64 anos, com idade média de 31,1 anos e desvio-padrão de 10,4 anos.

**TABELA 9 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O SEXO - SET/86 A NOV/86**

SEXO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Masculino	400	77,4	32	74,4	432	77,1
Feminino	117	22,6	11	25,6	128	22,9
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 0,06$; $p = 0,7997$)

As variáveis sexo e raça apresentaram distribuição semelhante nos grupos de doadores soropositivos e soronegativos para CMVH (tabelas 9 e 10).

**TABELA 10 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A RAÇA - SET/86 A NOV/86**

RAÇA	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Branca	427	82,6	39	90,7	466	83,2
Negra	20	3,9	-	-	20	3,6
Amarela	13	2,5	1	2,3	14	2,5
Mestiça/mulata	57	11,0	3	7,0	60	10,7
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 2,59$; $p = 0,4593$)

As variáveis nível de instrução e ocupação principal também apresentaram distribuição semelhante entre os doadores soropositivos e os soronegativos para CMVH (tabelas 11 e 12).

**TABELA 11 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO POR NÍVEL DE INSTRUÇÃO -
SET/86 A NOV/86**

NÍVEL DE INSTRUÇÃO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nenhum	13	2,5	1	2,3	14	2,5
1º grau incompleto	216	41,8	15	34,9	231	41,3
1º grau completo	52	10,1	1	2,3	53	9,5
2º grau incompleto	85	16,4	7	16,3	92	16,4
2º grau completo	81	16,4	7	16,3	88	15,7
3º grau incompleto	32	6,2	5	11,6	37	6,6
3º grau completo	38	7,3	7	16,3	45	8,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 8,70$; $p = 0,1913$)

**TABELA 12 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A OCUPAÇÃO PRINCIPAL - SET/86 A NOV/86**

OCUPAÇÃO PRINCIPAL	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Direção	147	28,4	17	39,5	164	29,3
Técnica e científica	28	5,4	3	7,0	31	5,5
Produção agrícola	8	1,5	-	-	8	1,4
Prod. manuf. (1)	130	25,2	13	30,2	143	25,5
Comércio	26	5,0	-	-	26	4,6
Transp. e comun. (2)	28	5,4	2	4,7	30	5,4
Prest. de serviços (3)	145	28,1	8	18,6	153	27,3
Outras	5	1,0	-	-	5	0,9
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

(1) Produção manufatureira

(2) Transporte e comunicação

(3) Prestação de serviços.

($\chi^2_c = 6,83$; $p = 0,4468$)

As variáveis utilizadas para identificar locais de nascimento, procedência e residência atual, cuidados médicos básicos na infância, situação mórbida pregressa e atual e alguns hábitos pessoais apresentaram o mesmo tipo de distribuição entre os doadores soropositivos e soronegativos para CMVH (anexo 6).

A distribuição de positividade e negatividade aos testes sorológicos para sífilis, doença de Chagas e hepatite B foi semelhante entre a população de doadores soropositivos e soronegativos para CMVH (anexo 6).

A pesquisa de anticorpos anti-HIV 1 foi negativa nas 562 amostras testadas.

6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

À análise univariada, os testes de significância estatística para duas amostras independentes, Qui-Quadrado e teste t de Student, mediram a

dependência da variável CMVH em relação às variáveis independentes que aferiram características individuais dos doadores (quadro 4).

QUADRO 4 - SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA DAS DIFERENÇAS ENTRE OS DOADORES SOROPOSITIVOS E OS SORONEGATIVOS

VARIÁVEL	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	p
Situação do doador	19,60	Qui-Quadrado	0,0006
Nível sócio-econômico	18,20	Qui-Quadrado	0,0011
Tipo de parto	16,02	Qui-Quadrado	0,0030
Estado civil	14,16	Qui-Quadrado	0,0279
Idade	1,77	t de Student	> 0,05
Renda familiar	13,75	Qui-Quadrado	0,0557
Grupo sanguíneo	10,11	Qui-Quadrado	0,1823
Nível de instrução	8,70	Qui-Quadrado	0,1913
Raça	2,59	Qui-Quadrado	0,4593
Sexo	0,06	Qui-Quadrado	0,7997

À análise multivariada, a aplicação da equação da Função Discriminante Linear de Fisher:

$$Y = C X = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

relacionou a sorologia anti-CMVH com 27 variáveis independentes:

X_1 - sexo

X_2 - idade

X_3 - nível de instrução

X_4 - condições de habitação

X_5 - tipo de casa

X_6 - água encanada

X_7 - esgoto

X_8 - luz elétrica

X_9 - número de peças da casa

X_{10} - número de moradores

X_{11} - renda familiar

X_{12} - número de contribuintes para a renda familiar

X_{13} - número de dependentes

X_{14} - bens

X_{15} - internamento hospitalar

X_{16} - intervenção cirúrgica

X_{17} - transfusão

X_{18} - hábito de fumar

X_{19} - hábito de beber

X_{20} - assistência médica

X_{21} - estado civil

X_{22} - raça

X_{23} - empregada doméstica

X_{24} - condições de parto

X_{25} - vacinação

X_{26} - tipo de doador

X_{27} - grupo sanguíneo

Tem-se, então, para identificar P_1 , ou seja, os doadores soronegativos para CMVH, a seguinte equação:

$$P_1 = 3,72 X_1 + 0,39 X_2 + 2,83 X_3 + 4,45 X_4 + 2,69 X_5 + 2,70 X_6 + 4,30 X_7 + 33,10 X_8 + 0,45 X_9 + 0,48 X_{10} - 0,19 X_{11} + 1,89 X_{12} + 1,08 X_{13} + 0,07 X_{14} + 0,63 X_{15} - 1,16 X_{16} - 1,21 X_{17} - 0,31 X_{18} + 0,97 X_{19} + 0,92 X_{20} + 2,11 X_{21} + 1,62 X_{22} - 0,56 X_{23} + 0,94 X_{24} + 5,72 X_{25} + 2,79 X_{26} + 0,70 X_{27} - 56,68$$

E, para identificar P_2 , os doadores soropositivos para CMVH, tem-se:

$$P_2 = 3,78 X_1 + 0,42 X_2 + 2,69 X_3 + 4,46 X_4 + 2,86 X_5 + 2,48 X_6 + 4,65 X_7 + 35,22 X_8 + 0,37 X_9 + 0,60 X_{10} - 0,17 X_{11} + 1,75 X_{12} + 1,05 X_{13} + 0,05 X_{14} + 0,55 X_{15} - 1,05 X_{16} - 0,34 X_{17} - 0,12 X_{18} + 0,99 X_{19} + 0,76 X_{20} + 1,84 X_{21} + 1,76 X_{22} - 0,60 X_{23} + 0,95 X_{24} + 5,77 X_{25} + 2,49 X_{26} + 0,69 X_{27} - 57,83$$

sendo o ponto médio, m , o ponto de corte para o critério de classificação:

$$m = 57,25393146$$

assim, um doador é classificado em:

P_1 quando $Y > m$

P_2 quando $Y < m$,

com uma probabilidade de erro na classificação de 30,6%, para $p=0,05$, ou seja, de doador soropositivo ser classificado, erroneamente, pela equação em P_1 , a população de doadores soronegativos, ou de doador soronegativo ser classificado em P_2 , a população de doadores soropositivos.

Donde se conclui que a população de doadores soropositivos é diferente da população de doadores soronegativos, utilizando-se como critério de classificação a equação gerada pela Função Discriminante de Fisher, com uma probabilidade de acerto de 69,4%, ao nível de 95% de confiança.

O efeito da associação entre características individuais e estado sorológico dos doadores foi medido pela Razão de Chances, comparando a frequência relativa da presença ou não de determinada característica com a soropositividade ou soronegatividade anti-CMVH (quadro 3).

7 DISCUSSÃO

Neste estudo mediu-se prevalência de anticorpos anti-CMVH de 92,3% entre os doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, determinou-se que a população de doadores soropositivos é diferente da população de doadores soronegativos e que algumas características individuais dos doadores estão associadas com maior chance de soronegatividade.

Os doadores CMVH-negativos apresentaram chance maior de pertencer às classes sociais alta e média alta, ao grupo dos que nasceram de parto em ambiente hospitalar, ao grupo dos voluntários que doaram sangue para os pacientes do TMO ou no momento do alistamento militar, ao grupo dos não-casados, ao dos que relataram renda familiar igual ou superior a 11,2 salários-mínimos e aos classificados no grupo sanguíneo AB.

A probabilidade de outras variáveis intervenientes modificarem independentemente essas associações não foi testada, impedindo a estimativa de possíveis vícios de confusão.

Considerando a existência de comparações múltiplas recomenda-se fixar o nível de significância em 1%, particularmente em processos de tomada de decisão de grande importância clínica e/ou que impliquem estimativas precisas (FLETCHER et al., 1989). Para o nível de significância de 5%, a probabilidade de uma associação ser classificada como estatisticamente significativa simplesmente pelo acaso é de 5 em 100 associações testadas ou 1 em 20. Adotando-se nível de significância de 1%, a probabilidade de acaso é estimada em 1 em 100 ou 0,20 em 20 .

A prevalência de soropositividade de 92,3% medida neste estudo, embora acima dos valores observados na maioria dos inquéritos sorológicos realizados no Brasil, é semelhante à descrita na literatura mundial que situa em torno de 95-100% a prevalência de CMVH-infecção nos países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento.

A diferença entre as diversas taxas de prevalência encontradas na literatura e a observada neste estudo pode dever-se a diferenças metodológicas na medida da prevalência e/ou a diferenças na distribuição das variáveis idade, sexo, raça e nível sócio-econômico nas populações de doadores estudadas (TEGTMEIER, 1986). A expectativa de soropositividade é proporcional à frequência das faixas etárias mais elevadas e dos níveis sócio-econômicos mais baixos.

A distribuição da variável idade foi semelhante entre os doadores soropositivos e os soronegativos, maior concentração nas faixas de 21 a 30 e de 31 a 40 anos onde se localizaram 65,8% dos doadores em estudo. A faixa de 14 a 17 anos apresentou a maior prevalência de soronegatividade, 25,0%. A de 61 a 64 anos apresentou a maior soropositividade, 100,0%.

PANNUTI et al. (1976) mediram prevalência de CMVH-infecção de 64,6% em doadores de sangue da cidade de São Paulo. A faixa de 16 a 20 anos apresentou a maior prevalência de soronegatividade, 48,4%, e a de 51 a 60 anos a maior soropositividade, 80,0%

Em países industrializados a aquisição da infecção é mais freqüente entre adolescentes e adultos jovens e a prevalência na população em geral é mais baixa. Entretanto, segmentos específicos da população de norte-americanos de baixo nível sócio-econômico, como os trabalhadores migrantes e seus filhos, apresentam taxas de prevalência semelhantes às observadas em países subdesenvolvidos (LI; HANSHAW, 1967; NICOLLE et al., 1986).

Em países desenvolvidos as prevalências mais elevadas, geralmente medidas nos indivíduos maiores de 30 anos de idade, variam de 64 a 86% (ROWE et al., 1956; DIOSI et al., 1969; NAGINGTON, 1971).

A prevalência de soropositividade é maior entre os indivíduos das faixas etárias mais elevadas, entre os que relatam as rendas familiares mais baixas e entre os que se situam na metade inferior da pirâmide social (VÁCZI et al., 1965; AHLFORS, 1984; MCVOY; ADLER, 1989; LORIGADOS PEDRE et al., 1987; LINHARES et al., 1989; WHITE et al., 1989).

A prevalência de soronegatividade maior entre os indivíduos que doaram sangue para os pacientes do TMO ou no momento do alistamento militar pode dever-se mais a características particulares deste grupo de indivíduos, especificamente esses recrutas, idade não superior a 18 anos e nível sócio-econômico acima da média, do que a situação do doador *per se*.

Analisando-se as variáveis relacionadas com chance maior de soropositividade e comparando-se a prevalência de positividade entre os doadores que apresentam determinada característica e os que não a apresentam, observam-se índices elevados em ambas as situações de exposição.

Quanto à variável estado civil, por exemplo, a prevalência de soropositividade entre os casados foi 95,1% e de 88,9% entre os não-casados, resultando num excesso de prevalência de 6,2% associado com a característica estado civil casado.

A estimativa de ponto da razão de chances de soropositividade calculada em 2,4, comparados os casados e os não-casados, pode dever-se ao acaso até o ponto 1,2 e a partir de 4,9, com 95% de confiança (quadro 3).

Quanto à distribuição entre os sexos e raça não foram observadas diferenças significativas, embora diversos pesquisadores relatem maior prevalência entre as mulheres (HALDANE et al., 1969; LUBY; SHASBY, 1972; MARTIN SOSA et al., 1978; TAN; STERN, 1981; MCVOY; ADLER, 1989; LINHARES et al., 1989) e entre os não-brancos (GAFFEY et al., 1989; WHITE et al., 1989).

A presença de crianças na família, principalmente quando menores de cinco anos, não incluída entre as variáveis estudadas, tem sido relacionada com risco maior de infecção primária por CMVH entre mães em idade fértil (CHANDLER et al., 1985; TABER et al., 1985).

As variáveis que avaliaram nível de instrução, antecedentes mórbidos pregressos e atuais dos doadores, alguns de seus hábitos pessoais, locais de nascimento, procedência e residência atual e cuidados médicos básicos na infância apresentaram distribuição semelhante na população de doadores soronegativos e soropositivos.

Não se evidenciou, também, correlação entre a soropositividade ou soronegatividade aos testes sorológicos de rotina do Banco de Sangue, so-

rologia para lues, para doença de Chagas e para hepatite B, e a positividade ou negatividade para anticorpos IgG anti-CMVH.

Considerando que algumas das variáveis estudadas são inter-relacionadas, aplicou-se a análise multivariada, Método Discriminante de Fisher, para identificar qual agrupamento de variáveis diferencia com maior acurácia a população de doadores soropositivos da população de doadores soronegativos.

A aplicação da Função Discriminante de Fisher gerou uma equação que, priorizando 27 das 40 variáveis estudadas, permite classificar um indivíduo na população de doadores soronegativos ou na de doadores soropositivos, com 69,4% de acertos, a um nível de 95% de confiança, considerando-se o ponto médio, m , igual a 57,2.

A aplicabilidade desse modelo estatístico torna-se relevante ao considerar-se a elevada prevalência de doadores soropositivos para CMVH, o que resulta em um alto custo com testes sorológicos de rotina para um baixo retorno de doadores soronegativos.

O alto custo seria reduzido com a aplicação de questionário que avaliasse as 27 variáveis priorizadas pela equação de Fisher, reservando-se o teste sorológico exclusivamente para os doadores identificados como prováveis soronegativos. Quantitativamente significa que para cada grupo de 100 doadores soronegativos o modelo estatístico possibilita a identificação de 70 que serão confirmados pelo teste sorológico, contabilizando uma perda de 30%, que resulta em acrescer de 43% o número de doadores soronegativos estimado como necessário, incluindo-se os 13% de doadores que a equação não permite classificar.

Cumprindo, então, salientar que as vantagens da redução do custo devem ser equacionadas com a necessidade de um número de doadores 43% maior, o que poderia, eventualmente, ultrapassar a capacidade de mobilização e/ou atendimento de doadores e/ou a capacidade de produção de deter-

minado banco de sangue, resultando em custos de tal monta que dificilmente justificariam a economia gerada pela não realização da triagem sorológica para CMVH.

Quanto maior o número de doadores CMVH-negativos estimado como necessário, maior o custo da pré-triagem, portanto pode-se concluir que o custo da pré-triagem é diretamente proporcional à demanda de produtos CMVH-negativos.

A prevalência de soronegatividade de 7,7% medida neste estudo permite estimar que demanda e disponibilidade deverão tender a números em torno de 8 para cada grupo de 100 pacientes ou doadores.

Entretanto, os pacientes submetidos a transplante de medula óssea, grandes consumidores de derivados sangüíneos, especialmente plaquetas, introduzem um fator de multiplicação nessa estimativa de demanda.

Essa demanda poderá ser atendida com o planejamento e implantação de campanhas que em um primeiro momento identifiquem os doadores CMVH-negativos e depois os envolvam em um programa de doações regulares como o "Clube do Doador CMVH-negativo".

BHUMBRA et al. (1988) acompanharam, durante dois anos, uma população de 1.155 doadores de sangue, tipo "O", CMVH-negativos, envolvidos em um programa de doações regulares de sangue denominado "Baby Donor Club". A taxa de soroconversão foi de 0,7% por ano e 306 doadores (26,5%) permaneceram no "Clube" até o final do estudo.

Assim sendo, o equacionamento das vantagens e desvantagens da aplicação do modelo estatístico aqui proposto, com o objetivo de viabilizar a identificação da população de doadores soronegativos para CMVH, possibilitando o pareamento sorológico doador-receptor sem o ônus da pesquisa rotineira de anticorpos IgG anti-CMVH em toda a população de doadores, é variável dependente de características específicas de cada banco de

sangue, particularmente demanda de produtos CMVH-negativos e capacidade de atendimento e produção.

Quanto às possíveis diferenças metodológicas na medida da prevalência, enquanto a maior parte dos trabalhos publicados utiliza como critério diagnóstico de CMVH-infecção a presença de anticorpos IgG anti-CMVH pesquisados pelo teste de fixação do complemento, utilizou-se, aqui, a pesquisa por ELISA, que apresenta maiores sensibilidade e especificidade (CAPPEL et al., 1978; KURTZ; BARLOW, 1984; GRINT et al., 1985).

O título de anticorpos anti-CMVH, medido pelos testes de fixação de complemento e de imuno-hemaglutinação, pode cair, em algumas pessoas, a níveis não detectáveis dois a três anos após a infecção (NAGINGTON, 1971) ou mesmo oscilar entre positividade e negatividade (NANKERVIS, 1976; WANER et al., 1973; JACKSON; KLINE, 1986). Oscilação essa que compromete a sensibilidade dos testes, apesar de seu uso universal e freqüente. Portanto, a ausência desses anticorpos não significa, necessariamente, que infecção por CMVH nunca tenha ocorrido.

WANER et al. (1973) estudando 50 doadores de sangue durante um período de 18 meses observaram que, das 510 amostras de soro testadas, 321 apresentavam anticorpos fixadores de complemento para um ou mais dos antígenos de CMVH testados. Destes, 96% reagiram com a cepa Esp, 94% com a Davis e 83% com a cepa AD169. Em 11 doadores o título de anticorpos oscilou, pelo menos uma vez, entre valores significantes e não-detectáveis.

A possibilidade de resultado falso-negativo relacionada com a heterogeneidade antigênica entre as diversas cepas de CMVH foi estimada em 6% para os testes de fixação do complemento e hemaglutinação indireta (FAIX, 1985).

Outros pesquisadores, no entanto, consideram que a antigenicidade da cepa AD169 é suficientemente ampla para minimizar a quantidade de possíveis resultados falso-negativos relacionados com a especificidade da cepa,

cujos antígenos apresentariam maior espectro antigênico e maior potência do que os obtidos com as demais cepas (STERN; ELEK, 1965; WELLER, 1971a; TREZZA, 1973).

O emprego de várias cepas em uma mistura de antígenos poderia introduzir outra possibilidade de erro. A concentração insuficiente de determinado antígeno impediria a reação com o antígeno específico, gerando resultado falso-negativo.

A acurácia do teste escolhido para determinar a presença de anticorpos anti-CMVH é de fundamental importância em duas situações: na identificação de doadores de sangue CMVH-negativos e na classificação sorológica de pacientes imunodeprimidos em quem a infecção por CMVH causa doença grave, muitas vezes fatal.

As conseqüências clínicas e institucionais de cada uma das duas possibilidades de falso resultado de um teste diagnóstico podem ser evitadas ou prevenidas pelo entendimento das particularidades de cada teste e das características de seu desempenho em circunstâncias específicas (CHOU; SCOTT, 1988).

Na seleção de doadores de sangue e derivados e de órgãos, um possível resultado falso-negativo, contra-partida do teste específico, geraria ônus para o receptor que seria exposto ao risco de infecção primária por CMVH, evitável com o uso de produtos CMVH negativos ou minimizado com a adoção das medidas profiláticas pertinentes.

A possibilidade de resultado falso-positivo, associada com a escolha de teste sensível, geraria ônus institucional. Um produto CMVH-negativo seria desnecessariamente não selecionado ao ser classificado como CMVH-positivo, mantendo a pressão de demanda de produtos CMVH-negativos.

Na classificação do estado sorológico dos pacientes imunodeprimidos o ônus do teste falso-negativo seria institucional, ao originar uma demanda desnecessária de produtos CMVH-negativos.

O risco do falso-positivo seria individual, gerando risco de CMVH-infecção pelo uso, possivelmente evitável, de produtos CMVH-positivos sem a adoção das medidas profiláticas adequadas.

A possibilidade do resultado falso-positivo pode ser minimizada, se não anulada, com a realização de um teste específico. A possibilidade de resultado falso-negativo, relacionada com o teste específico, pode ser evitada pelo teste das amostras negativas com métodos altamente específicos, como pesquisa de ácidos nucleicos ou proteínas virais (STANIER et al., 1989).

Assim, o teste ideal para seleção de doadores deve ter uma estimativa de resultados falso-negativos muito próxima ou tendendo a zero, ou seja, um valor preditivo negativo em torno de 100,0%, característica do teste sensível.

Valor preditivo negativo é a proporção de resultados verdadeiramente negativos entre todos os testes negativos, implicando elevados índices de sensibilidade (GRINER et al., 1981; 1986; LAROCCO et al., 1986).

Na sorologia pré-transplante o quesito principal é quanto à especificidade, considerando que essa é a avaliação que determina se o receptor irá ou não receber produtos triados para anticorpos anti-CMVH. Há indicação formal de teste altamente específico, que apresenta elevado valor preditivo positivo (ORY et al., 1987; LELAND et al., 1989).

A correta estimativa da probabilidade de CMVH-infecção em um determinado paciente, que foi ou será submetido a transfusão de sangue, pressupõe uma abordagem individualizada que considere, além da prevalência de CMVH-infecção entre os doadores e do risco de CMVH-infecção por unidade transfundida, as características particulares do receptor, em especial os fatores idade, condição clínica e esquema terapêutico.

O risco de infecção é diferente nas diferentes faixas etárias e relaciona-se com o estado imunológico do paciente. Os recém-natos, imunologicamente imaturos, as crianças, imunocompetentes mas antigenicamente

inexperientes, e os idosos, antigenicamente experientes mas imunodeprimidos, apresentam os maiores riscos de CMVH-infecção. Os jovens e os adultos, imunocompetentes e antigenicamente experientes apresentam os menores riscos.

Quanto à condição clínica e ao esquema terapêutico, os indivíduos portadores de doenças que cursam com ou ocasionam deficiência da imunidade celular e os indivíduos em uso de corticosteróides, drogas antineoplásicas ou imunossuppressores, combinados ou isoladamente, apresentam comprometimento de sua capacidade de resposta a possíveis agentes infecciosos presentes no sangue transfundido, inclusive o CMVH (NANKERVIS, 1976).

7.1 APLICABILIDADE, TENDÊNCIAS E PERSPECTIVAS

Os resultados deste estudo são aplicáveis a toda e qualquer população de doadores de sangue com características semelhantes à população estudada.

Este estudo demonstrou a validade da equação gerada pela Função Discriminante de Fisher em classificar a população de doadores em portadores e não-portadores de CMVH e depende da aplicação de um questionário que caracterize cada doador em relação as 27 variáveis da equação. Equação essa, que na impossibilidade de execução do teste diagnóstico que confirme a soronegatividade do doador identificado como não-portador, pode ser usada como critério de exclusão dos doadores portadores de CMVH com uma estimativa de acerto de 70%.

A aplicação do questionário exige disponibilidade de pessoal adequadamente treinado para garantir a acurácia e a confiabilidade das respostas (KELSEY et al., 1986), principalmente quanto aos cuidados necessários para

evitar a indução ou interpretação de respostas, consome 10 minutos em média e independe de local especial, já que foi planejado para evitar perguntas que envolvessem a intimidade do doador. O questionário foi aplicado durante a coleta de sangue, que no Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, na época da coleta de dados, era realizada em boxes semiprivados, com dois doadores atendidos simultaneamente.

A utilidade de questionários como instrumentos não-laboratoriais para identificar prováveis portadores de vírus e até mesmo para excluir doadores contaminados na impossibilidade de confirmação laboratorial foi observada por diversos pesquisadores (GONZAGA et al., 1985; PINDYCK et al., 1985; NUSBACHER et al., 1987).

NUSBACHER et al. (1987) demonstraram a eficácia de um questionário confidencial pré-doação - em que o candidato à doação classifica-se como doador de sangue para uso em testes de laboratório ou para uso em transfusão - em identificar os doadores provavelmente portadores de HIV-1 e de outros vírus, como o vírus da hepatite B e o CMVH. Os doadores que classificaram seu sangue para uso em testes laboratoriais apresentaram uma probabilidade 10 a 100 vezes maior de exposição prévia a HIV-1 do que os doadores que o classificaram para uso em transfusão. Quanto ao CMVH, a prevalência de soropositividade foi de 51,4% (322/627) entre os doadores que se classificaram para teste e de 39,0% (244/625) entre os controles.

Os custos e benefícios da utilização da Função Discriminante de Fisher e da aplicação de questionário que a viabilize devem ser comparados com o poder de instrumentos mais simples e econômicos, como questionários confidenciais de auto-exclusão, na identificação de doadores portadores e não-portadores de anticorpos anti-CMVH.

Anticorpos anti-CMVH detectados em sangue e derivados estocados por até 97 dias permitem confirmar a classificação pré-triagem sorológica, sempre que necessário (TOLPIN et al, 1985; BRACKEN et al, 1988).

8 CONCLUSÃO

OBJETIVO 1 - A prevalência de anticorpos IgG anti-CMVH na população de doadores voluntários de sangue do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná medida por ELISA foi de 92,3%.

OBJETIVO 2 - A população de doadores soronegativos foi significativamente diferente da população de doadores soropositivos.

OBJETIVO 3 - A chance de soronegatividade para CMVH foi significativamente maior entre os doadores pertencentes às classes sociais alta e média alta, entre os que relataram renda familiar igual ou superior a 11,2 salários-mínimos, entre os não-casados, entre os nascidos de parto em ambiente hospitalar, entre os que doaram sangue para os pacientes do TMO ou quando do alistamento militar e entre os doadores classificados no grupo sangüíneo AB.

**ANEXO 1 - PROCEDIMENTO PARA TRIAGEM DO DOADOR ADOTADO
PELO SERVIÇO DE TRIAGEM DO BANCO DE SANGUE DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ**

NOME DO DOADOR:

NÚMERO DE REGISTRO:

DATA:

- 01 - Sua idade é menor que 18 ou maior que 65 anos?
- 02 - Seu peso é menor que 50 kg?
- 03 - Se você já doou sangue, apresentou alguma reação?
- 04 - Se já doou sangue, sua última doação foi há menos de 3 meses?
- 05 - Já foi recusado para doar sangue alguma vez?
- 06 - Já teve hepatite, icterícia ou amarelão?
- 07 - Nos últimos 6 meses, entrou em contato com alguém que estivesse com hepatite, fez tatuagem ou acupuntura?
- 08 - Nos últimos 6 meses, foi operado ou recebeu transfusão de sangue?
- 09 - Tem doença de Chagas ou já foi mordido pelo "bicho barbeiro" ou "chupança"?
- 10 - Tem sífilis (cancro) ou já teve sífilis e não tratou?
- 11 - Já teve malária ou tomou remédio contra malária (aralen, primaquina)?
- 12 - Nos últimos 3 meses esteve em região endêmica de malária (Mato Grosso, Acre, Rondônia, Amazonas)?
- 13 - Apresentou febre nos últimos 7 dias?
- 14 - Esteve doente nos últimos 30 dias?
- 15 - Já fez uso de tóxicos?
- 16 - Já manteve relação homossexual?
- 17 - Emagreceu mais de 5 kg sem explicação?

- 18 - Tem linfonodomegalia ("íngua", aumento de gânglios)?
- 19 - Já vomitou ou escarrou sangue?
- 21 - Sofre de desmaios ou crises convulsivas (ataques)?
- 22 - Sofre de alguma doença do coração, fígado, rins, sangue (anemia) ou ainda diabetes, tuberculose ou úlcera?
- 23 - Está usando algum tipo de remédio, inclusive aspirina?
- 24 - Recebeu alguma vacina nos últimos 30 dias?
- 25 - Doadores do sexo feminino: está grávida, menstruada ou amamentando?

Se a resposta for positiva em pelo menos uma das perguntas acima, o indivíduo **NÃO ESTÁ APTO A DOAR SANGUE**.

DADOS DE EXAME FÍSICO PARA SER CONSIDERADO APTO A DOAR SANGUE

- 01 - Pulso (frequência cardíaca) entre 50 e 110 batimentos por minuto.
- 02 - Pressão arterial mínima entre 50 e 110 mm Hg.
- 03 - Pressão arterial máxima entre 90 e 160 mm Hg.
- 04 - Ausência de sinais de venopunção ou lesões de pele nos membros superiores.
- 05 - Temperatura axilar abaixo de 37,5°C.
- 06 - Mucosas coradas ou volume globular acima de 38% nas mulheres e 40% nos homens.

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DA PESQUISA**01 - SEXO****02 - IDADE****03 - ESTADO CIVIL**

- (a) solteiro
- (b) casado
- (c) viúvo
- (d) separado
- (e) desquitado
- (f) divorciado
- (g) união consensual (amigado, ajuntado, acompanhado, etc.)

04 - INSTRUÇÃO

- (a) nenhuma
- (b) primária
- (c) secundária/colegial
- (d) universitária

05 - RAÇA

- (a) branca
- (b) negra
- (c) amarela
- (d) mestiça/mulato

06 - PROFISSÃO**07 - VÍNCULO EMPREGATÍCIO**

- (a) sim
- (b) não

08 - ATIVIDADE COMPLEMENTAR

(a) sim Qual?.....

(b) não

09 - FUMA

(n) não

(s) sim

(a) até 10 cig/dia

(b) 10 - 20 cig/dia

(c) acima 20 cig/dia

10 - BEBIDA ALCOÓLICA

(a) não

(b) sim

(c) ocasional

(d) fim de semana

(e) diário

11 - CONDIÇÕES DO DOADOR

(a) voluntário

(b) para paciente internado

(c) alistamento militar

(d) transplante de medula óssea

(e) exames

12 - CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO

(a) casa própria

(b) casa alugada

(c) pensão

(d) outras - Qual?.....

13 - TIPO DE CASA

(a) de material

(b) de madeira

(c) mista

14 - ÁGUA ENCANADA

(a) sim

(b) não

(c) de poço

(d) de bica/torneira

(e) de fonte

15 - TEM ESGOTO

(a) sim

(b) não

(c) não sabe

16 - TEM LUZ ELÉTRICA

(a) sim

(b) não

17 - NÚMERO DE PEÇAS DA CASA

18 - NÚMERO DE PESSOAS QUE MORAM NA CASA

19 - TEM EMPREGADO(A) EM CASA

(a) não

(b) sim

(c) diarista

(d) mensalista

(e) fixa

(f) ocasional

20 - RENDA FAMILIAR

21 - QUANTAS PESSOAS CONTRIBUEM PARA ESSA RENDA?

22 - QUANTAS PESSOAS VIVEM COM ESSA RENDA?

23 - TEM?

- (a) TV preto e branco
- (b) TV colorida
- (c) rádio
- (d) som
- (e) geladeira
- (f) telefone
- (g) automóvel
- (h) imóveis
- (i) moto
- (j) poupança
- (k) investimentos
- (l) negócio próprio/firma
- (m) outros imóveis

24 - TRANSPORTE HABITUAL PARA O TRABALHO

- (a) a pé
- (b) bicicleta
- (c) ônibus
- (d) da empresa
- (e) de linha
- (f) carro
- (g) moto
- (h) caminhão

25 - LOCAL DE NASCIMENTO

Cidade: Estado:

Área: (u) urbana (r) rural

26 - CIDADE ONDE MOROU ATÉ OS 18 ANOS

Cidade: Estado:

Área: (u) urbana (r) rural

27 - CIDADE ONDE RESIDE AGORA

Cidade: Estado:

Conjunto habitacional (s) sim (n) não

Área: (u) urbana (r) rural

28- CIDADE(S) ANTERIOR(ES)

Cidade: Estado:

Conjunto habitacional (s) sim (n) não

Área: (u) urbana (r) rural

29 - SE MILITAR OU SOLDADO

(a) fica no quartel

(b) vai para casa

30 - CONDIÇÕES DE PARTO

(a) em casa

(b) no hospital

(c) normal

(d) cesariana

(e) não sabe

31 - VACINAS OBRIGATÓRIAS DA INFÂNCIA

(a) não

(b) sim

(c) não sabe

32 - JÁ ESTEVE INTERNADO EM HOSPITAL?

(n) não

(s) sim - Por quê?

33 - JÁ FOI OPERADO?

(n) não

(s) sim - Por quê?

34 - RECEBEU TRANSFUSÃO DE SANGUE OU PLASMA?

(a) não

(b) sim

(c) não sabe

35 - PROCUROU MÉDICO NOS ÚLTIMOS 6 MESES?

(n) não

(s) sim - Por quê?

36 - TIPO SANGÜÍNEO

37 - VDRL

(+) positivo

(-) negativo

38 - SOROLOGIA PARA CHAGAS

(+) positivo

(-) negativo

39 - SOROLOGIA PARA HEPATITE

(+) positivo

(-) negativo

40 - SOROLOGIA PARA CMVH

(+) positivo

(-) negativo

ANEXO 3 - ESPECIFICAÇÃO NUMÉRICA DAS VARIÁVEIS

COLUNA 01: NÚMERO DO QUESTIONÁRIO

COLUNA 02: SEXO

0 - feminino

1 - masculino

COLUNA 03 - IDADE

COLUNA 04 - INSTRUÇÃO

1 - nenhuma

2 - 1º grau incompleto

3 - 1º grau completo

4 - 2º grau incompleto

5 - 2º grau completo

6 - 3º grau incompleto

7 - 3º grau completo

COLUNA 05 - CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO

1 - casa própria

2 - casa alugada

3 - pensão

4 - outras

COLUNA 06 - TIPO DE CASA

1 - de material

2 - de madeira

3 - mista

COLUNA 07 - ÁGUA ENCANADA

- 0 - não
- 1 - sim
- 2 - de poço
- 3 - de bica/torneira
- 4 - de fonte

COLUNA 08 - ESGOTO

- 0 - não
- 1 - sim
- 2 - não sabe

COLUNA 09 - LUZ ELÉTRICA

- 0 - não
- 1 - sim

COLUNA 10 - NÚMERO DE PEÇAS DA CASA

- 00 - alojamento

COLUNA 11 - NÚMERO DE PESSOAS QUE MORAM NA CASA

- 00 - não especificado

COLUNA 12 - RENDA FAMILIAR (DIVISÃO POR SALÁRIO-MÍNIMO)

- 00 - não sabe

COLUNA 13 - NÚMERO DE PESSOAS QUE CONTRIBUEM PARA ESSA RENDA**COLUNA 14 - NÚMERO DE PESSOAS QUE VIVEM COM ESSA RENDA****COLUNA 15 - BENS E IMÓVEIS**

Processo de pontuação utilizado:

- 1 - rádio
- 2 - TV preto e branco
- 3 - geladeira

- 4 - som
- 5 - TV colorida
- 6 - telefone
- 7 - moto
- 8 - automóvel
- 9 - imóveis
- 10 - investimentos
- 10 - poupança
- 10 - negócio próprio/firma
- 10 - outros imóveis

COLUNA 16 - INTERNAMENTO HOSPITALAR

- 0 - não
- 1 - sim

COLUNA 17 - INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

- 0 - não
- 1 - sim

COLUNA 18 - NÚMERO DO QUESTIONÁRIO

COLUNA 19 - TRANSFUSÃO DE SANGUE OU PLASMA

- 0 - não
- 1 - sim
- 2 - não sabe

COLUNA 20 - HÁBITO DE FUMAR

- 0 - não
- 1 - sim, até 10 cig/dia
- 2 - sim, de 10 a 20 cig/dia
- 3 - sim, acima de 20 cig/dia
- 4 - sim, cachimbo

COLUNA 21 - HÁBITO DE BEBER

- 0 - não
- 1 - sim, ocasional
- 2 - sim, fim de semana
- 3 - sim, diário
- 4 - sim, sem especificação
- 5 - não respondeu

COLUNA 22 - ASSISTÊNCIA MÉDICA NOS ÚLTIMOS SEIS MESES

- 0 - não
- 1 - sim

COLUNA 23 - RESULTADO DA SOROLOGIA PARA CMVH

- 0 - negativo
- 1 - positivo
- 2 - soro perdido

COLUNA 24 - ESTADO CIVIL

- 1 - solteiro
- 2 - casado
- 3 - viúvo
- 4 - separado
- 5 - desquitado
- 6 - divorciado
- 7 - união consensual

COLUNA 25 - RAÇA

- 1 - branca
- 2 - negra
- 3 - amarela
- 4 - mestiça/mulato

COLUNAS 26 - 28 - 30 - 32 - CIDADE, SEGUNDO A REGIÃO DO PAÍS

	S	SE	CO	N	NE
Capital	01	05	09	13	17
Interior urbano	02	06	10	14	18
Interior rural	03	07	11	15	19
Interior não sabe	04	08	12	16	20

00 - não sabe nada

21 - outro país

COLUNA 26 - CIDADE ONDE NASCEU

COLUNA 28 - CIDADE ONDE RESIDE ATUALMENTE

COLUNA 32 - CIDADE ANTERIOR

COLUNAS 27 - 29 - 31 - 33 - ESTADOS DO PAÍS

	RS	SC	PR	SP	MG	ES
Capital	001	005	009	013	017	021
Interior urbano	002	006	010	014	018	022
Interior rural	003	007	011	015	019	023
Interior não sabe	004	008	012	016	020	024

	RJ	MS	MT	GO	DF	RO
Capital	025	029	033	037	041	045
Interior urbano	026	030	034	038	042	046
Interior rural	027	031	035	039	043	047
Interior não sabe	028	032	036	040	044	048

	AC	AM	RR	PA	AP	BA
Capital	049	053	057	061	065	069
Interior urbano	050	054	058	062	066	070
Interior rural	051	055	059	063	067	071
Interior não sabe	052	056	060	064	068	072

	SE	AL	PE	PI	CE	PB
Capital	073	077	081	085	089	093
Interior urbano	074	078	082	086	090	094
Interior rural	075	079	083	087	091	095
Interior não sabe	076	080	084	088	092	096

	RN	MA	FN
Capital	097	101	105
Interior urbano	098	102	106
Interior rural	099	103	107
Interior não sabe	100	104	108

000 - não sabe nada

109 - outro país

COLUNA 27 - ESTADO ONDE NASCEU

COLUNA 29 - ESTADO ONDE RESIDIU ATÉ 18 ANOS

COLUNA 31 - ESTADO ONDE RESIDE ATUALMENTE

COLUNA 33 - ESTADO DA CIDADE ANTERIOR

COLUNA 34 - NÚMERO DO QUESTIONÁRIO

COLUNA 35 - EMPREGADO(A) EM CASA

0 - não

1 - sim, diarista

2 - sim, diarista fixo

3 - sim, diarista ocasional

4 - sim, mensalista

5 - sim, mensalista fixo

6 - sim, mensalista ocasional

7 - sim, diarista, mensalista, fixo

8 - sim, diarista, mensalista, ocasional

COLUNA 36 - PROFISSÃO

De acordo com classificação do IBGE (anexo 4)

COLUNA 37 - TRANSPORTE HABITUAL PARA O TRABALHO

1 - individual

2 - coletivo

3 - individual/coletivo

COLUNA 38 - CONDIÇÕES DE PARTO

1 - em casa

2 - no hospital - normal

3 - no hospital - cesariana

4 - no hospital - não sabe

5 - não sabe

COLUNA 39 - VACINAS OBRIGATÓRIAS DA INFÂNCIA

0 - não

1 - sim

2 - não sabe

COLUNA 40 E 43 - MOTIVO DE INTERNAMENTO E ASSISTÊNCIA MÉDICA

00 - não internamento/atendimento

01 - clínica médica

02 - clínica cirúrgica

03 - traumatologia e ortopedia

04 - doença infecto-contagiosa

05 - acidente de trabalho

06 - parto

07 - emergência médica

08 - oftalmologia

09 - não sabe

COLUNA 41 - NÚMERO DE INTERNAÇÕES**COLUNA 42 - MOTIVO DE INTERVENÇÃO CIRÚRGICA**

00 - não houve cirurgia

01 - cirurgia otorrinolaringológica

02 - cirurgia oftalmológica

03 - cirurgia de cabeça e pescoço

04 - cirurgia torácica

05 - cirurgia abdominal

06 - cirurgia ortopédica/traumatológica

07 - cirurgia vascular

08 - cirurgia ginecológica

09 - cesariana

10 - cirurgia urológica

- 11 - cirurgia plástica
- 12 - cirurgia proctológica
- 13 - pequena cirurgia
- 14 - não sabe/não questionado

COLUNA 44 - MILITAR OU SOLDADO

- 0 - não militar
- 1 - permanece no quartel
- 2 - vai para casa

COLUNA 45 - CONDIÇÕES DO DOADOR

- 1 - voluntário
- 2 - para paciente internado
- 3 - alistamento militar
- 4 - transplante de medula óssea
- 5 - exames

COLUNA 46 - GRUPO SANGÜÍNEO

- 1 - A⁺
- 2 - A⁻
- 3 - B⁺
- 4 - B⁻
- 5 - AB⁺
- 6 - AB⁻
- 7 - O⁺
- 8 - O⁻

COLUNA 47 - RESULTADO DO VDRL

- 0 - negativo
- 1 - positivo

COLUNA 48 - RESULTADO DA SOROLOGIA PARA CHAGAS

0 - negativo

1 - positivo

COLUNA 49 - RESULTADO DA SOROLOGIA PARA HEPATITE

0 - negativo

1 - positivo

ANEXO 4 - NÚMERO DE DOADORES POR PROFISSÃO, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO POR GRUPO OCUPACIONAL DO IBGE

OCUPAÇÃO PRINCIPAL

1 OCUPAÇÕES DE DIREÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E AS RELATIVAS AO FUNCIONAMENTO DE ESCRITÓRIOS

	TOTAL
111 - Agricultores	28
114 - Industriais	02
115 - Comerciantes	07
117 - Outros proprietários	10
121 - Administradores, diretores e assistentes no Serviço Público	15
122 - Diretores e gerentes de bancos e companhias de seguros	04
124 - Outros administradores, diretores e gerentes	16
125* - Analistas e programadores de sistemas	05
182 - Caixas e tesouheiros	01
183 - Cobradores	01
184 - Contadores e guarda-livros	01
186 - Almoxarifes e armazenistas	06
189 - Operadores de apuração mecânica	10
191 - Auxiliares de escritório e de administração em geral	51
192* - Processamento de dados	01

2 OCUPAÇÕES TÉCNICAS, CIENTÍFICAS E TRABALHADORES AFINS

211 - Engenheiros	01
213 - Agrimensores e topógrafos	01
217 - Práticos de farmácia	01
241 - Assistentes sociais	01
243 - Enfermeiros e massagistas	02

245 - Operadores de Rx e ortopedistas práticos	01
254 - Professores	04
256 - Sociólogos, economistas, atuários e estatísticos	03
258* - Bibliotecários	01
261 - Magistrados	01
263 - Advogados e defensores públicos	01
265 - Escrivães e auxiliares de justiça	01
271 - Religiosos	07
291 - Escultores e pintores	03
292 - Técnicos de publicidade	02

3 OCUPAÇÕES RELATIVAS À PRODUÇÃO AGRÍCOLA E EXTRATIVA (VEGETAL E ANIMAL)

321 - Chacareiros, hortelãos e floricultores	04
322 - Jardineiros	02
331 - Pescadores	01
341 - Madeireiros e lenhadores	01

5/6 OCUPAÇÕES RELATIVAS À PRODUÇÃO MANUFATUREIRA E À CONS- TRUÇÃO CIVIL

511 - Modeladores e formistas de metais	01
513 - Laminadores e trefiladores	02
521 - Estampadores mecânicos	01
523 - Torneiros mecânicos	03
525 - Mecânicos sem especificação	12
527 - Soldadores	03
529 - Ferreiros e serralheiros	02
533 - Funileiros de metais	06
571 - Alfaiates e costureiras	03
575 - Sapateiros	01

581 - Marceneiros	07
582 - Carpinteiros	01
591 - Eletricistas	12
611 - Mestres de obras	01
612 - Armadores de concreto	01
613 - Pedreiros	22
614 - Serventes de pedreiros	03
635 - Doceiros e confeitheiros	01
637 - Padeiros	02
657 - Outras ocupações específicas da indústria gráfica	03
661 - Vidreiros e ampoleiros	01
672 - Ourives e relojoeiros	02
674 - Vulcanizadores e recauchutadores	01
676 - Outras ocupações técnicas e semi-técnicas no processo de produção	46
685 - Polidores e esmerilhadores	01
689 - Embaladores e expedidores	05

7 OCUPAÇÕES RELATIVAS AO COMÉRCIO E ÀS ATIVIDADES AUXILIARES

712 - Vendedores ambulantes	09
713 - Balconistas e entregadores	13
722 - Representantes comerciais	01
731 - Corretores e agenciadores	02
732 - Compradores	01

8 OCUPAÇÕES RELATIVAS AOS TRANSPORTES E ÀS COMUNICAÇÕES

846 - Manobreiros e sinaleiros	01
851 - Motoristas	21
852 - Trocadores	03

863 - Trabalhadores de conservação de ferrovias	01
871 - Agentes postais e telegráficos	03
876 - Guarda-fios	01

9 OCUPAÇÕES RELATIVAS À PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS

911 - Cozinheiros	03
912 - Garçons	01
913 - Amas e copeiras	03
914* - Empregadas domésticas e diaristas	08
921 - Porteiros, faxineiros e ascensoristas de edifícios	09
931 - Barbeiros e cabeleireiros	04
944 - Operadores de radiodifusão	01
961 - Lavadores de carros	03
971 - Oficiais e praças das Forças Armadas	28
972 - Oficiais e praças do Corpo de Bombeiros	06
976 - Carcereiros e guardas de presídio	01
983 - Contínuos, vigias e serventes	22
985 - Inspetores e fiscais	05
987 - Lubrificadores	01
988 - Operadores de máquinas, exclusive na construção civil	03
991* - Do lar	27
992* - Estudantes	17
993* - Desempregados	03
994* - Estagiários	02
995* - Aposentados	05
996* - Encostados	01

10 OUTRAS OCUPAÇÕES MAL DEFINIDAS E SEM DECLARAÇÃO DE OCUPAÇÃO

998 - Outras ocupações mal definidas	03
999 - Sem declaração de ocupação	02

NOTA: * - Ocupações não incluídas na classificação original do IBGE e que foram inseridas nos respectivos grupos de acordo com orientação dos técnicos do IBGE mediante consulta formal.

ANEXO 5 - PROCEDIMENTO PARA CLASSIFICAÇÃO DE NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO

PROPOSIÇÃO PARA UM NOVO CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA - IBOPE

1 INTRODUÇÃO

O problema de classificação de indivíduos em classes sócio-econômicas tem sido objeto de longas discussões, crítica e poucas proposições concretas.

No entanto, em virtude do dinamismo experimentado pelo mercado brasileiro nos últimos anos, os profissionais de pesquisa sentem hoje, a necessidade de um critério capaz de melhor refletir a realidade atual do país.

Não se pretende que a solução seja definitiva. De um lado, porque a evolução do mercado continua em ritmo acelerado e, em maior ou menor tempo, todo critério se tornará obsoleto. Por outro lado, o desenvolvimento de técnicas de pesquisa permitirá sempre a proposição de critérios mais eficientes.

2 MÉTODO

Evidentemente, a elaboração de um critério de classificação sócio-econômica envolve problemas teóricos bastante complexos e polêmicos, tais como:

- definição de classe sócio-econômica
- seleção de indicadores
- métodos de obtenção de passos para os indicadores
- partição da população em classes.

3 DEFINIÇÃO DE CLASSE SÓCIO-ECONÔMICA

Ao estudar o mercado consumidor, devemos definir classes sócio-econômicas segundo variáveis capazes de discriminar grupos sociais nos processos de consumo.

Uma variável seria aptidão para o consumo. Estar apto para o consumo implica em ter poder aquisitivo. Mas implica também em ter condições culturais e de estilo de vida que predisponham ao consumo.

4 SELEÇÃO DE INDICADORES

No Brasil, há dois problemas sérios para utilização de renda familiar como critério de classificação:

a) dificuldade de coleta: de 10 a 15% dos entrevistados recusam-se a informar sua renda;

b) desatualização: os índices de aumento salarial desatualizam rapidamente o critério, além disso, os dissídios coletivos realizados em meses diferentes não permitem uma uniformidade de critérios.

Torna-se necessário, portanto, a utilização de indicadores que permitam estimar a renda familiar. E, para tanto, esses indicadores devem ter as seguintes características:

- a) facilidade de coleta
- b) precisão de conceito
- c) uniformidade temporal
- d) capacidade de previsão da variável-critério.

A seleção das variáveis foi baseada na capacidade de previsão de cada variável, estimada por análise de regressão.

5 MÉTODO DE OBTENÇÃO DE PESOS PARA AS VARIÁVEIS

As variáveis foram submetidas à análise de regressão passo a passo, a fim de obter-se uma função linear que relacionasse renda com as demais variáveis.

Cada variável recebe um peso proporcional ao seu coeficiente de regressão múltipla e as que não contribuem significativamente para o aumento da correlação são eliminadas.

A soma ponderada dessas variáveis passa a constituir a escala do novo critério.

6 PARTIÇÃO DA POPULAÇÃO EM CLASSES

Uma vez obtida uma variável altamente correlacionada com renda, resta o problema de determinar o número de classes e a proporção da população que deverá pertencer a cada classe.

Optou-se, ao final, pelo estabelecimento de cinco classes com as seguintes características:

A: classe alta (compreendendo os 5% de famílias mais ricas)

B: média alta

C: média baixa

D: pobre

E: muito pobre (os 10% mais pobres da população).

7 PROCEDIMENTOS

Foram coletadas informações sobre a quantidade de cada item existente no domicílio.

Os itens foram incluídos em pesquisa realizada pelo GALLUP, com amostragem probabilística de 1.712 domicílios de São Paulo e Rio de Janeiro.

Os itens são os seguintes:

- TV
- geladeira
- rádio
- automóvel
- máquina de lavar roupa
- empregada
- banheiro
- grau de instrução
- aspirador de pó.

TABELA 1 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO COM RENDA FAMILIAR

VARIÁVEIS	r	R múltiplo	R ²
Grau de instrução	0,60	0,60	0,36
Número de automóveis	0,60	0,72	0,52
Número de empregados	0,59	0,76	0,57
Aspirador de pó	0,58	0,78	0,60
Número de TVs (PB e cor)	0,51	0,79	0,62
Número de rádios	0,40	0,79	0,63
Número de banheiros	0,57	0,79	0,63
Máquina de lavar	0,51	0,80	0,63

FONTE: ABIPEME, IBOPE

Nota: Os coeficientes são apresentados conforme a ordem de entrada na regressão passo a passo.

EQUAÇÃO DE REGRESSÃO:

$$\text{RENDA} = 0,69 \text{ INSTR} + 2,01 \text{ AUTO} + 3,09 \text{ EMP} + 2,47 \text{ ASPIR} + 1,03 \text{ TV} + 0,47 \text{ RÁDIO} + 0,90 \text{ N}^\circ \text{ BANH} + 1,04 \text{ MAQLAV} + 1,91$$

Observação: com exceção de máquina de lavar e aspirador de pó, todas as variáveis expressam o número de aparelhos presentes no domicílio. MAQLAV e ASPIR assumem os valores 0 (não tem) e 1 (tem).

CRITÉRIO DE PONTUAÇÃO PARA CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

VARIÁVEL	NÃO TEM	01	02	03	04	05	06 OU MAIS
TV	0	2	4	6	8	10	12
Rádio	0	1	2	3	4	5	6
Banheiro	0	2	4	6	8	10	12
Automóvel	0	4	8	12	16	16	16
Empregada	0	6	12	18	24	24	24
Aspirador de pó	0	5	5	5	5	5	5
Máquina de lavar	0	2	2	2	2	2	2

FONTE: ABIPEME, IBOPE

INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA	PONTOS
Analfabeto/primário incompleto	0
Primário completo/ginasial incompleto	1
Ginasial completo/colegial incompleto	3
Colegial completo/superior incompleto	5
Superior completo	10

FONTE: ABIPEME, IBOPE

Desse modo, as 5 classes foram estabelecidas, a partir do critério de pontuação, como segue:

CLASSE	PONTOS	% DA AMOSTRA
A	25 ou mais	5,8
B	21 a 24	11,8
C	10 a 20	29,2
D	05 a 09	41,6
E	00 a 04	11,6

FONTE: ABIPEME, IBOPE

8 CONSIDERAÇÕES

Esse critério, como qualquer outro, destina-se à aplicação em amostras de tamanho razoável. Como em qualquer critério de classificação dessa natureza, existe uma probabilidade de classificação incorreta que desejamos que seja a menor possível. E, probabilidade, no sentido em que usamos a palavra, só existe em um coletivo dado.

Casos individuais singulares não suportam o conceito de probabilidade e, conseqüentemente, o próprio conceito de critério de classificação. Por essa razão, por exemplo, não consideramos os atuais critérios - tampouco o atualmente proposto - como os mais adequados para seleção dos participantes de discussões em grupo.

O ideal seria que se desenvolvessem critérios específicos para esse caso, em que as características individuais têm um peso maior.

9 COMISSÃO

A comissão para desenvolvimento do novo critério de classificação sócio-econômica da ABIPEME foi formada por:

- OCTÁVIO DA COSTA EDUARDO (Presidente)
- ÁLVARO MARCHI
- LUIZ SILVA
- PERGENTINO MENDES DE ALMEIDA

ANEXO 6 - TABELAS

TABELA 1 - POPULAÇÃO DE DOADORES EM ESTUDO SEGUNDO AS UNIDADES DE COLETA - SET/86 A NOV/86

UNIDADES DE COLETA	AMOSTRA	
	Nº	%
Coleta externa	136	24,1
Hospital de Clínicas	367	65,0
Unidade móvel	62	10,9
TOTAL	565	100,0

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

TABELA 2 - NÚMERO DE DOADORES SOROPositivos E SORONEGATIVOS SEGUNDO O LOCAL DE NASCIMENTO - SET/86 A NOV/86

LOCAL DE NASCIMENTO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Capital	129	24,9	15	34,8	144	25,7
Interior urbano	138	26,7	14	32,6	152	27,1
Interior rural	240	46,4	14	32,6	254	45,5
Interior não sabe	7	1,4	-	-	7	1,2
Outro país	3	0,6	-	-	3	0,5
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 4,54$; $p = 0,3378$)

**TABELA 3 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O LOCAL DE RESIDÊNCIA ATUAL - SET/86 A NOV/86**

RESIDÊNCIA ATUAL	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Capital	375	72,5	30	69,8	405	72,3
Interior urbano	107	20,7	10	23,2	117	20,9
Interior rural	35	6,8	3	7,0	38	6,8
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 0,17$; $p = 0,9190$)

**TABELA 4 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O LOCAL DE NASCIMENTO - SET/86 A NOV/86**

VACINAÇÃO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Vacinado	356	68,8	35	81,4	391	69,8
Não vacinado	31	6,0	1	2,3	32	5,7
Não sabe	130	25,2	7	16,3	137	24,5
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 4,54$; $p = 0,3378$)

**TABELA 5 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O HÁBITO DE FUMAR - SET/86 A NOV/86**

HÁBITO DE FUMAR	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Não fuma	301	58,2	30	69,8	331	59,1
Até 10 cig/dia	78	15,1	5	11,6	83	14,8
De 10 a 20 cig/dia	94	18,2	4	9,3	98	17,5
Acima de 20 cig/dia	43	8,3	4	9,3	47	8,4
Cachimbo	1	0,2	-	-	1	0,2
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 3,13$; $p = 0,5357$)

**TABELA 6- NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O HÁBITO DE BEBER - SET/86 A NOV/86**

HÁBITO DE BEBER	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Não bebe	116	22,4	6	14,0	122	21,8
Ocasional	237	45,9	26	60,5	263	46,9
Fim de semana	117	22,6	9	20,9	126	22,5
Diário	44	8,5	2	4,6	46	8,2
Não especificado	1	0,2	-	-	1	0,2
Não respondeu	2	0,4	-	-	2	0,4
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 4,14$; $p = 0,5295$)

**TABELA 7- NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A NECESSIDADE DE ATENDIMENTO MÉDICO NOS
ÚLTIMOS SEIS MESES- SET/86 A NOV/86**

ATENDIMENTO MÉDICO	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	165	31,9	14	32,6	179	32,0
Não	352	68,1	29	67,4	381	68,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 0,01$; $p = 0,9307$)

**TABELA 8- NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO ANTECEDENTES DE INTERNAMENTO HOSPITALAR -
SET/86 A NOV/86**

INTERNAMENTO HOSPITALAR	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	273	52,8	21	48,8	294	52,5
Não	244	47,2	22	51,2	266	47,5
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 0,25$; $p = 0,6167$)

**TABELA 9 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO ANTECEDENTES DE INTERVENÇÃO CIRÚRGICA -
SET/86 A NOV/86**

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	200	38,7	16	37,2	216	38,6
Não	317	61,3	27	62,8	344	61,4
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 0,04$; $p = 0,8485$)

**TABELA 10 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO ANTECEDENTES DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA -
SET/86 A NOV/86**

TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	24	4,6	-	-	24	4,3
Não	489	94,6	43	100,0	532	95,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 2,45$; $p = 0,2935$)

**TABELA 11 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO O RESULTADO DO VDRL - SET/86 A NOV/86**

RESULTADO DO VDRL (1)	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivo	8	1,6	-	-	8	1,4
Negativo	509	98,4	43	100,0	552	98,6
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

(1) Venereal Disease Research Laboratory.

($\chi^2_c = 0,68$; $p = 0,4113$)

**TABELA 12 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A SOROLOGIA PARA DOENÇA DE CHAGAS -
SET/86 A NOV/86**

SOROLOGIA PARA CHAGAS	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Soropositivo	3	0,6	-	-	3	0,5
Soronegativo	514	99,4	43	100,0	557	99,5
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue

($\chi^2_c = 0,25$; $p = 0,6164$)

**TABELA 13 - NÚMERO DE DOADORES SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS
SEGUNDO A SOROLOGIA PARA HEPATITE - SET/86 A NOV/86**

SOROLOGIA PARA HEPATITE	CMVH				TOTAL	
	Positivo		Negativo		Na classe	Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Soropositivo	9	1,7	2	4,6	11	2,0
Soronegativo	508	98,3	41	95,4	549	98,0
TOTAL	517	100,0	43	100,0	560	100,0
% do Total Geral		92,3		7,7		

FONTE: Hospital de Clínicas, UFPr - Banco de Sangue
($\chi^2_c = 1,75$; $p = 0,1863$)

ANEXO 7 - FÓRMULAS

1 MEDIDAS DE PREVALÊNCIA

		DOENÇA	
		SIM	NÃO
EXPOSIÇÃO	SIM	<div>+/+</div> <div>A</div>	<div>+/-</div> <div>B</div>
	NÃO	<div>-/+</div> <div>C</div>	<div>-/-</div> <div>D</div>

$$\text{Prevalência de doença} = \text{PD} = \frac{A + C}{A + B + C + D}$$

$$\text{Prevalência de exposição} = \text{PE} = \frac{A + B}{A + B + C + D}$$

$$\text{Prevalência de doença entre os expostos} = PE = \frac{A}{A + B}$$

$$\text{Prevalência de doença entre os não expostos} = PNE = \frac{C}{C + D}$$

$$\text{Excesso de prevalência relacionado com a exposição} = PE - PNE$$

2 TESTE DIAGNÓSTICO

		DOENÇA	
		SIM	NÃO
TESTE	SIM	<div> <div>+/+</div> <div>V+</div> <div>A</div> </div>	<div> <div>+/-</div> <div>F+</div> <div>B</div> </div>
	NÃO	<div> <div>-/+</div> <div>F-</div> <div>C</div> </div>	<div> <div>-/-</div> <div>V-</div> <div>D</div> </div>

EIXO DIAGNÓSTICO

EIXO NOSOLÓGICO

$$\text{Sensibilidade} = S = \frac{A}{A + C}$$

$$\text{Especificidade} = E = \frac{D}{B + D}$$

$$\text{Valor preditivo positivo} = \text{VP+} = \frac{A}{A + b}$$

$$\text{Valor preditivo negativo} = \text{VP-} = \frac{C}{C + D}$$

$$\text{Acurácia} = A = \frac{A + D}{A + B + C + D}$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ACKERMANN, W. M. et al. Four-year experience with exclusive use of cytomegalovirus antibody (CMV-Ab)-negative donors for CMV-Ab-negative kidney recipients. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 20, n. 1, suppl. 1, p. 469-471, feb. 1988.
- 2 ADLER, Stuart P. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. **REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 5, n. 6, p. 977-993, nov./dec. 1983.
- 3 _____. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984a.
- 4 ADLER, S. P. et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in very low-birthweight infants using frozen blood and donors seronegative for cytomegalovirus. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 24, n. 4, p. 333-335, 1984b.
- 5 AHLFORS, Karin et al. Congenital and acquired cytomegalovirus infections. **ACTA PAEDIATRICA SCANDINAVICA**, Stockholm, v. 67, n. 3, p. 321-328, 1978.
- 6 AHLFORS, Karin. IgG antibodies to cytomegalovirus in a normal urban Swedish population. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 16, p. 335-337, 1984.
- 7 AHLFORS, Karin; IVARSSON, Sten-Anders. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 17, p. 11-13, 1985.
- 8 APPERLEY, J. F.; GOLDMAN, J. M. Cytomegalovirus: biology, clinical features and methods for diagnosis. **BONE MARROW TRANSPLANTATION**, London, v. 3, p. 253-264, 1988.
- 9 ANDERSEN, H. Kerzel; SPENCER, Edwin S. Cytomegalovirus infection among renal allograft recipients. **ACTA MEDICA SCANDINAVICA**, Stockholm, v. 186, p. 7-19, 1969.
- 10 ARTIEDA, P. et al. Citomegalovirus: prevalência de anticuerpos en un grupo control. **REVISTA CLINICA ESPAÑOLA**, Madrid, v. 179, n. 1, p. 8-11, 1986.
- 11 BARBOSA, Luiz Tôrres et al. Doença citomegálica de inclusão. **ANAIS NESTLÉ**, São Paulo, v. 58, p. 4-45, 1959.
- 12 BARLKOLT, L.M. et al. Cytomegalovirus infections in liver transplant patients: incidence and outcome. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 22, n. 1, p. 235-237, feb. 1990.
- 13 BARTOLONI, A. et al. Serological survey of antibodies to cytomegalovirus in the Santa Cruz region of Bolivia. **JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE**, Oxford, v. 92, p. 391-392, 1989.

- 14 BAUMGARTNER, J.D. et al. Severe cytomegalovirus infection in multiply transfused, splenectomised, trauma patients. **LANCET**, London, p. 63-66, july 10, 1982.
- 15 BAYER, William L.; TEGTMEIER, Gary E. The blood donor: detection and magnitude of cytomegalovirus carrier states and the prevalence of cytomegalovirus antibody. **YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE**, New Haven CT, v. 49, p. 5-12, 1976.
- 16 BAYER, William L. et al. The significance of non-A, non-B hepatitis, cytomegalovirus and the acquired immune deficiency syndrome in transfusion practice. **CLINICAL HAEMATOLOGY**, London, v. 13, n. 1, p. 253-269, 1984.
- 17 BENSON, J. W. T. et al. Cytomegalovirus and blood transfusions in neonates. **ARCHIVES OF DISEASE OF CHILDHOOD**, London, v. 54, p. 538-541, 1979.
- 18 BHUMBRA, Nasreen A.; NANKERVIS, George A. Cytomegalovirus infection: overview and developments. **POSTGRADUATE MEDICINE**, Minneapolis MN, v. 73, n. 4, p. 62-69, apr. 1983.
- 19 BHUMBRA, Nasreen A. et al. Evaluation of a prescreening blood donor program for prevention of perinatal transfusion-acquired cytomegalovirus (CMV) infection. **JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE**, Berlin, v. 16, p. 127-131, 1988.
- 20 BOSTRÖM, L. et al. The impact of pretransplant herpesvirus serology on acute and chronic graft-versus-host disease. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, , E. Norwalk CT, v. 22, n. 1, p. 206-207, feb. 1990.
- 21 BOWDEN, Raleigh A. et al. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 314, n. 16, p. 1006-1010, apr. 1986.
- 22 _____. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. Considerations for blood banks. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 27, n. 6, p. 478-481, 1987.
- 23 BRACKEN, Melinda C. et al. Detection of cytomegalovirus antibody in stored blood components. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 28, n. 3, p. 291-292, 1988. Correspondência.
- 24 BRADY, Michael T. et al. Use of deglycerolized red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 150, n. 3, p. 334-339, sept. 1984.
- 25 BRITO, Thales de; MILANESI, M. Lucila. Incidência da doença de inclusão citomegálica em necrópsias de rotina. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 6, n. 3, p. 119-122, maio/jun. 1964.
- 26 CABAU, N. et al. Seroepidemiology of cytomegalovirus infections during the first years of life in urban communities. **ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD**, London, v. 54, n. 4, p. 286-290, 1979.

- 27 CANDEIAS, J. A. N. et al. Estudo sorológico de infecções ocasionadas por citomegalovírus. **REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA**, São Paulo, v. 8, p. 257-263, 1974.
- 28 CAPPEL, D. F; MCFARLANE, Marjory N. Inclusion bodies (protozoan-like cells) in the organs of infants. **JOURNAL OF PATHOLOGY AND BACTERIOLOGY**, London, v. 49, n. 3, p. 385-398, july 1947.
- 29 CAPPEL, R. et al. Rapid detection of IgG and IgM antibodies for cytomegalovirus by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **ARCHIVES OF VIROLOGY**, Vienna, v. 58, n. 3, p. 253-258, 1978.
- 30 CASTELLANO, Gabriel A. et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and the indirect hemagglutination test for detection of cytomegalovirus. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 136, Suppl., p. S337-S340, oct. 1977.
- 31 CARVALHO, Renato Piza de Souza et al. Estudo soro-epidemiológico da infecção pelo citomegalovírus em São Paulo, Brasil. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 18, n. 1, p. 1-5, jan./fev. 1976.
- 32 CHANDLER, Susan H. et al. Epidemiology of cytomegaloviral infection in a heterogeneous population of pregnant women. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 152, n. 2, p. 249-256, aug. 1985a.
- 33 _____. The epidemiology of cytomegaloviral infection in women attending a sexually transmitted disease clinic. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 152, n. 3, p. 597-605, sept. 1985b.
- 34 CHOU, Sunwen. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal-transplant recipients. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 314, n. 22, p. 1418-1423, may 1986.
- 35 _____. Neutralizing antibody responses to reinfecting strains of cytomegalovirus in transplant recipients. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 160, n. 1, p. 16-21, july 1989.
- 36 CHOU, Sunwen; SCOTT, Katherine M. Latex agglutination and enzyme-linked immunosorbent assays for cytomegalovirus serologic screening of transplant donors and recipients. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**, Washington DC, v. 26, n. 10, p. 2116-2119, oct. 1988.
- 37 COLE, Rufus; KUTTNER, Ann G. A filterable virus present in the submaxillary glands of guinea pigs. **JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE**, New York NY, v. 44, p. 855-873, 1926.
- 38 COLLABORATIVE STUDY. Cytomegalovirus infection in the North West of England - a report on a two-year study. **ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD**, London, v. 45, n. 242, p. 513-522, 1970.
- 39 COLLIER, Ann C. Identification of multiple strains of cytomegalovirus in homosexual men. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 159, n. 1, p. 123-126, jan. 1989.

- 40 CRAIGHEAD, John E. et al. Cytomegalovirus infection after renal allotransplantation. **JAMA**, Chicago IL, v. 201, n. 10, p. 725-728, sept. 1967.
- 41 CUNHA, Antônio Geraldo da. **DICIONÁRIO ETIMOLÓGICO NOVA FRONTEIRA DA LÍNGUA PORTUGUESA**. 2. ed. Rio de Janeiro : Editora Nova Fronteira, 1982. p. 187, 510.
- 42 DANKNER, Wayne M. et al. Localization of human cytomegalovirus in peripheral blood leukocyte by in situ hybridization. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 161, n. 1, p. 31-36, jan. 1990.
- 43 DEMMLER, Gail J. et al. Saline-washed red blood cells (WRC) unsuccessful in preventing post-transfusion cytomegalovirus infection (PTCMV) in neonates. **PEDIATRIC RESEARCH**, Baltimore MD, v. 19, p. 291A, 1985a. Resumo.
- 44 _____. Texas, teenagers and CMV. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 152, n. 6, p. 1350, dec. 1985b. Correspondência.
- 45 _____. Transmission of cytomegalovirus from husband to wife. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 154, n. 3, p. 545-546, sept. 1986.
- 46 _____. Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals caring for infants and children. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 156, n. 1, p. 9-16, july 1987.
- 47 DIOSI, Peter et al. Latent cytomegalovirus infection in blood donors. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 4, p. 660-662, dec. 1969.
- 48 DREW, W. Lawrence. Diagnosis of cytomegalovirus infection. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 10, suppl. 3, p. S468-S476, july/aug. 1988.
- 49 DREW, W. Lawrence et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 143, n. 2, p. 188-192, feb. 1981.
- 50 DUVALL, Charles P. et al. Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplastic disease. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, v. 64, n. 3, p. 531-541, mar. 1966.
- 51 DWORSKY, Meyer et al. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. **PEDIATRICS**, Evanston IL, v. 72, n. 3, p. 295-299, sep. 1983.
- 52 DZIERZANOWSKA, Danuta et al. Determination of cytomegalovirus antibody titers in sera of volunteer blood donors by use of complement fixation and two immunoenzimatic tests. **ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS**, Warszawa, v. 34, p. 397-402, 1986.
- 53 EMBIL, J. A. et al. Cytomegalovirus infection following extracorporeal circulation in children. **LANCET**, London, v. II, p. 1152-1155, nov. 1968.

- 54 ———. Cytomegalovirus in the semen. **CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL**, Ottawa, v. 126, p. 391-392, feb. 1982.
- 55 FAIX, Roger G. Cytomegalovirus antigenic heterogeneity can cause false-negative results in indirect hemagglutination and complement fixation antibody assays. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**, Washington DC, v. 22, n. 5, p. 768-771, nov. 1985.
- 56 FARIA, J. Lopes de. Citomegalia em crianças. Primeiros casos registrados no Brasil. **REVISTA PAULISTA DE MEDICINA**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 153-160, mar. 1957.
- 57 FARBER, Sidney; WOLBACH, S. Burt. Intranuclear and cytoplasmic inclusions ("protozoan-like bodies") in the salivary glands and other organs of infants. **AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY**, Philadelphia PA, v. 8, n. 2, p. 123-139, mar. 1932.
- 58 FEINSTEIN, Alvan R. **CLINICAL EPIDEMIOLOGY - THE ARCHITECTURE OF CLINICAL RESEARCH**. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1985. 812 p.
- 59 FIALA, Milan et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 132, n. 4, p. 421-433, oct. 1975.
- 60 FLETCHER, Robert H. et al. **EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA - BASES CIENTÍFICAS DA CONDUTA MÉDICA**. Pôrto Alegre : Artes Médicas, 1989. Tradução.
- 61 FOSTER, Keay M.; JACK, Ian. A prospective study of the role of cytomegalovirus in post-transfusion mononucleosis. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 280, n. 24, p. 1311-1316, june 1969.
- 62 FOX, Amy S. et al. Seropositivity in liver transplant recipients as a predictor of cytomegalovirus disease. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 157, n. 2, p. 383-385, feb. 1988.
- 63 FRIEDMAN, Harvey M. Cytomegalovirus: subclinical infection or disease? **AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE**, Newton MA, v. 70, n. 2, p. 215-217, feb. 1981.
- 64 GADLER, Hakan et al. Studies of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. I. Virus isolation. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 14, n. 2, p. 81-87, 1982.
- 65 GAFFEY, Michael J. et al. The seroprevalence of cytomegalovirus among Virginia State prisoners. **PUBLIC HEALTH**, London, v. 103, n. 4, p. 303-306, july 1989.
- 66 GARNETT, Helen M. Isolation of human cytomegalovirus from peripheral blood T cells of renal transplant patients. **JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE**, Saint Louis MO, v. 99, n. 1, p. 92-97, 1982.
- 67 GERMENIS, A.; POLITIS, C. Thalassemic patients are at high risk for transfusion-transmitted cytomegalovirus infectious. **ACTA HAEMATOLOGICA**, Basel, v. 82, n. 2, p. 57-60, 1989.

- 68 GILBERT, Gwendolyn L. et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. **LANCET**, London, p. 1228-1231, june 3, 1989.
- 69 GOODPASTURE, Ernest W.; TALBOT, Fritz B. Concerning the nature of "protozoan-like" cells in certain lesions of infancy. **AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN**, Chicago IL, v. 21, n. 5, p. 415-425, may 1921.
- 70 GOLD, Deborah et al. Immunoblot analysis of the humoral response in primary cytomegalovirus infection. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 157, n 2, p. 319-326, feb. 1988.
- 71 GONZAGA, Augusto Luiz et al. A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA) em pacientes portadores de hemofilia do Centro de Hematologia Santa Catarina, Rio de Janeiro, Brasil. **BOLETIM DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA**, Rio de Janeiro; v. 7, n. 136, p. 215-228, nov./dez. 1985.
- 72 GORENDER, Ethel Fernandes et al. Infecção adquirida por citomegalovírus na infância. **PEDIATRIA**, São Paulo, v.8, p. 189-193, 1986.
- 73 GORENSEK, Margaret J. et al. A multivariate analysis of the risk of cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 157, n. 3, p. 515-522, mar. 1988.
- 74 GRATTAN, Mark T. et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. **JAMA**, Chicago IL, v. 261, n. 24, p. 3561-3566, june 1989.
- 75 GRIFFITHS, Paul D. Chronic cytomegalovirus infection. **JOURNAL OF VIROLOGICAL METHODS**, Amsterdam, v. 21, p. 79-86, 1988.
- 76 ———. Diagnosis of cytomegalovirus infection. **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**, London, v. 23, suppl. E, p. 11-16, 1989.
- 77 GRIFFITHS, P. D.; BABOONIAN, C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. **BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**, Oxford, v. 91, n. 4, p. 307-315, apr. 1984.
- 78 GRIFFITHS, Paul D.; GRUNDY, Jane E. Molecular biology and immunology of cytomegalovirus. **BIOCHEMICAL JOURNAL**, London, v. 241, p. 313-324, 1987.
- 79 GRINER, P. F. et al. Selection and interpretation of diagnostic tests procedures. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, Philadelphia PA, v. 94, n. 4 (parte 2), p. 553-600, apr. 1981.
- 80 ———. **CLINICAL DIAGNOSIS AND THE LABORATORY : LOGICAL STRATEGIES FOR COMMON MEDICAL PROBLEMS**. Chicago : Year Book Medical Publishers, Inc, 1986, p. 1-43.

- 81 GRINT, P. C. A. et al. Screening tests for antibodies to cytomegalovirus: an evaluation of five commercial products. **JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY**, London, v. 38, p. 1059-1064, 1985.
- 82 GRUMET, F. Carl. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.
- 83 HALDANE, E. V. et al. A serological study of cytomegalovirus infection in the population of Easter Island. **BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION**, Geneva, v. 40, p. 969-973, 1969.
- 84 HANSHAW, James B. Congenital cytomegalovirus infection: a fifteen year perspective. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 123, n. 5, p. 555-561, may 1971.
- 85 HARNDEN, D. G. et al. The isolation of cytomegalovirus from peripheral blood. **BLOOD**, Duluth MN, v. 30, n. 1, p. 120-125, july 1967.
- 86 HATHERLEY, Lawrence I. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in obstetric nurses. Study in a specialist metropolitan teaching hospital. **MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA**, Sydney, v. 142, n. 2, 186-189, febr. 1985.
- 87 HAYES, Kathleen et al. Cytomegalovirus in human milk. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 287, n. 4, p. 177-178, july 1972.
- 88 HENELL, K. R. et al. Use of cytomegalovirus-seropositive donor kidneys in seronegative patients: results of prospective serotesting and matching in one center. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 21, n. 1, p. 2082-2083, feb. 1989.
- 89 HENSON, Donald. Cytomegalic inclusion disease following multiple blood transfusions. **JAMA**, Chicago IL, v. 199, n. 4, p. 278-280, jan. 1967.
- 90 HILL, Harry R; MATSEN, John M. Enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the serologic diagnosis of infectious diseases. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 147, n. 2, p. 258-263, feb. 1983.
- 91 HILL, Rolla B., Jr et al. Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 271, n. 20, p. 1021-1027, nov. 1964.
- 92 HO, Monto. Virus infections after transplantation in man. **ARCHIVES OF VIROLOGY**, Vienna, v. 55, n. 1-2, p. 1-24, 1977.
- 93 HO, Monto et al. Factors contributing to the risk of cytomegalovirus infection in patients receiving renal transplants. **YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE**, New Haven CT, v. 49, n. 1, p. 17-26, mar. 1976.
- 94 HORODNICEANU, F.; MICHELSON, Susan. Assessment of human cytomegalovirus antibody detection techniques. **ARCHIVES OF VIROLOGY**, Vienna, v. 64, n. 4, p. 287-301, june 1980.

- 95 HORTON, E. H. Infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 1, p. 1419, june 1966. Correspondência.
- 96 HUANG, Eng-Shang et al. Detection of human cytomegalovirus and analysis of strain variation. **YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE**, New Haven CT, v. 49, n. 1, p. 29-43, mar. 1976.
- 97 _____. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 303, n. 17, p. 958-962, oct. 1989.
- 98 IKRAM, H. et al. Cytomegalovirus (CMV) antibody in male homosexuals: a source for CMV immune globulin. **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 44, n. 3, p. 173-17, mar. 1983.
- 99 RIVING, William L.; CUNNINGHAM, Anthony L. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 300, n. 6718, p. 156-159, jan. 1990.
- 100 RIVING, William L. et al. Dual antibody rises to cytomegalovirus and human herpesvirus type 6: frequency of occurrence in CMV infections and evidence for genuine reactivity to both viruses. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 161, n. 5, p. 910-916, may 1990.
- 101 JACK, Ian; MCAULIFFE, K. C. Sero-epidemiological study of cytomegalovirus infections in Melbourne children and some adults. **MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA**, Sydney, v. 55, p. 206-209, feb. 1968.
- 102 JACKSON, Leila. An intracellular protozoan parasite of the ducts of the salivary glands of the guinea-pig. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v.26, p. 347-351, 1920.
- 103 _____. An ameba-like organism in the kidneys of a child. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 30, p. 636-644, 1922.
- 104 JACKSON, Brooks; KLINE William. Conversion from seropositive to seronegative for cytomegalovirus antibody in plateletapheresis donors. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 26, n. 5, p. 491-492, 1986.
- 105 JACKSON, J. K. et al. Prevalence of cytomegalovirus antibody in hemophiliacs and homosexuals infected with human immunodeficiency virus type I. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 28, n. 2, p. 187-189, 1988.
- 106 JACOBSEN, Niels et al. Correlation between donor cytomegalovirus immunity and chronic cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY**, Stockholm, v. 36, n. 5, p. 499-506, 1986.
- 107 JEFFERSON CORTZ, Luz et al. Estudio seroepidemiologico de citomegalovirus em mujeres del Hospital Arzobispo Loayza de Lima. **DIAGNOSTICO**, Lima, v. 18, n. 1, p. 5-12, jul. 1986. Resumo.

- 108 KAMADA, Makoto et al. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 15, n. 3, p. 227-232, 1983.
- 109 KÄÄRIÄINEN, L. et al. Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 1, p. 1270-1272, may 1966.
- 110 KANE, Robert C. et al. Cytomegalovirus infection in a volunteer blood donor population. **INFECTION AND IMMUNITY**, Washington DC, v. 11, n. 4, p. 719-723, apr. 1975.
- 111 KANTOR, Gary L; JOHNSON, Lamar B. Latent cytomegalovirus infection and blood transfusion. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, Philadelphia PA, v. 73, n. 2, p. 333-334, aug. 1970.
- 112 KELSEY, Jennifer L. et al. **METHODS IN OBSERVATIONAL EPIDEMIOLOGY**. New York : Oxford University Press, 1986.
- 113 KINNEY, Janet S. et al. Cytomegaloviral infection and disease. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 151, n. 5, p. 772-774, may 1985.
- 114 KLEINBAUM, David G. et al. **APPLIED REGRESSION ANALYSIS AND OTHER MULTIVARIABLE METHODS**. 2nd. ed. Boston : PWS-Kent Publishing Company, 1988.
- 115 KLEMOLA, E.; KÄÄRIÄINEN, L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleose. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 2, p. 1099-1102, nov. 1965.
- 116 KLINE, W. E. et al. Appraisal of enzyme linked immunoassay (ELISA) and immunohemagglutination (IHA) CMV test methods for blood donor screening. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 23, p. 418, 1983.
Resumo.
- 117 KRECH, U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. **BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION**, Geneva, v. 49, n. 1, p. 103-110, 1973.
- 118 KRECH, U.; TOBIN, J. A collaborative study of cytomegalovirus antibodies in mothers and young children in 19 countries. **BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION**, Geneva, v. 59, n. 4, p. 695-710, 1981.
- 119 KREEL, Isadore et al. A syndrome following total body perfusion. **SURGERY, GYNECOLOGY AND OBSTETRICS**, Chicago IL, v. 111, p. 317-321, sep. 1960.
- 120 KURTZ, J. B.; BARLOW, M. E. Cytomegalovirus antibody screening of blood and organ donors. **LANCET**, London, p. 294-295, aug. 4, 1984.
- 121 LAMBERSON, Harold V. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.

- 122 LANG, D. J.; HANSHAW, James B. Cytomegalovirus infection and the postperfusion syndrome - recognition of primary infections in four patients. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 280, n. 21, p. 1145-1149, may 1969.
- 123 LANG, D. J. et al. Association of cytomegalovirus infection with the postperfusion syndrome. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 278, n. 21, p. 1147-1149, may 1968.
- 124 _____. Reduction of postperfusion cytomegalovirus infections following the use of leukocyte depleted blood. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 17, n. 4, p. 391-395, july-aug. 1977.
- 125 LANGENHUYSEN, M. M. A. C. Prevention of the post-transfusion syndrome. **LANCET**, London, v. 2, p. 849, oct. 1969.
Correspondência.
- 126 LAROCCO, Mark et al. Reactivity of serologic tests for the detection of antibody specific to cytomegalovirus. **AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY**, Philadelphia PA, v.86, n. 3, p. 354-356, sept. 1986.
- 127 LEINIKKI, Pauli et al. Epidemiology of cytomegalovirus infections during pregnancy and infancy. A prospective study. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 165, n. 3, p. 165-171, 1978.
- 128 LELAND, Diane S. et al. Evaluation of four methods for cytomegalovirus antibody detection for use by a bone marrow transplantation service. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**, Washington DC, v. 27, n. 1, p. 176-178, jan. 1989.
- 129 LINHARES, Maria Ieda Siqueira et al. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in the North-East of Brazil. **MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY**, Tokyo, v. 33, n. 11, 1989.
- 130 LI, Frederick; HANSHAW James B. Cytomegalovirus infection among migrant children. **AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY**, Baltimore MD, v. 86, n. 1, p. 137-141, 1967.
- 131 LORIGADOS PEDRE, Lourdes et al. Presencia de anticuerpos contra citomegalovirus em donantes de sangre. **REVISTA CUBANA DE HEMATOLOGIA, INMUNOLOGIA Y HEMOTERAPIA**, Havana, v. 3, n. 1, p. 105-112, ene.-abr. 1987.
- 132 LUBY, James; SHASBY, Michael D. A sex difference in the prevalence of antibodies to cytomegalovirus. **JAMA**, Chicago IL, v. 222, n. 10, p. 1290-1291, dec. 4, 1972.
- 133 MACKINNON, S. et al. Seronegative blood products prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. **JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY**, London, v. 41, p. 948-950, 1988.
- 134 MARKER, Stephen C. et al. Cytomegalovirus infection: a quantitative prospective study of three hundred twenty consecutive renal transplants. **SURGERY**, Saint Louis MO, v. 89, n. 6, p.660-671, 1981.

- 135 MARTIN SOSA, Salvador et al. Prevalencia de anticuerpos fijadores del complemento contra citomegalovirus en varias comunidades mexicanas. **BOLETIN MEDICO DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**, Mexico City, v. 135, n. 1, p. 13-21, ene./feb. 1978.
- 136 MATAS, A. J. et al. Persistent, recurrent and late cytomegalovirus infection. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 13, n.1, p. 114-116, mar. 1981.
- 137 MCCORDOCK, Howard A.; SMITH, Margaret G. Intranuclear inclusions - incidence and possible significance in whooping cough and in a variety of other conditions. **AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN**, Chicago IL, v. 47, p. 771-779, apr. 1934.
- 138 MCCracken JR, George H. et al. Congenital cytomegalic inclusion disease - a longitudinal study of 20 patients. **AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN**, Chicago IL, v. 117, n. 5, p. 522-539, may 1969.
- 139 MCFARLANE, Sandra E.; KOMENT R.W. Use of restriction endonuclease digestion to analyze strain of human cytomegalovirus isolated concurrently from an immunocompetent heterosexual man. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 154, n. 1, p. 167-168, july 1986.
- 140 MCVOY, Michael A; ADLER, Stuart P. Immunologic evidence for frequent age-related cytomegalovirus reactivation in seropositive immunocompetent individuals. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 160, n. 1, p. 1-10, july 1989.
- 141 MELLO, Carlos Eduardo Brando et al. Acometimento gastrointestinal pelo citomegalovírus na síndrome de imunodeficiência adquirida. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 1, p. 9-16, jan./fev. 1985.
- 142 MELNICK, Joseph L. et al. Possible role of cytomegalovirus in atherogenesis. **JAMA**, Chicago IL, v. 263, n. 16, p. 2204-2207, apr. 25, 1990.
- 143 MENEZES, Paulo Alexandre et al. Lesões cavitárias pulmonares por citomegalovírus pós-transplante renal. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 1, p. 47-48, 1987.
- 144 METSELAAR, Herold J.; WEIMAR, W. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**, London, v. 23, Suppl. E, p. 37-47, 1989.
- 145 METSELAAR, Herold J. et al. Prevention of CMV infection by screening for CMV antibodies in renal allograft recipients and their blood and kidney donors. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 20, n. 2, p. 135-139, 1988
- 146 MEYERS, Joel D. et al. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 153, n. 3, p. 478-488, mar. 1986.

- 147 MEYERS, Joel D. Management of cytomegalovirus infection. **AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE**, Newton MA, v. 85, suppl. 2A, p. 102-106, aug. 29, 1988.
- 148 MILLER, Wesley et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. **BLOOD**, Duluth MN, v. 67, n. 4, p. 1162-1167, apr. 1986.
- 149 MINTZ, Lawrence et al. Cytomegalovirus infections in homosexual men. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, Philadelphia PA, v. 99, n. 3, p. 326-329, sept. 1983.
- 150 MONIF, Gilles R. G. et al. Complement-fixing antibodies to the AD-169 strain of cytomegalovirus in banked blood. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 14, n. 1, p. 58-60, jan./feb. 1974.
- 151 _____. Blood as a potential vehicle for the cytomegaloviruses. **AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, Saint Louis MO, v. 126, n. 4, p.445-448, oct. 15, 1976.
- 152 MURPHY, A. M.; ARNOLD, B. J. Cytomegalovirus infection in an adult. **MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA**, Sydney, v. 54, mar. 18, p. 562-563, 1967.
- 153 NAGINGTON, J. Cytomegalovirus antibody in renal transplant patients. **JOURNAL OF HYGIENE (Cambridge)**, v. 69, n. 4, p. 645-660, dec. 1971.
- 154 NANKERVIS, George A. Cytomegalovirus infections in the blood recipient. **YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE**, New Haven CT, v. 49, n.1, p. 13-15, mar. 1976.
- 155 NANKERVIS, George A.; KUMAR, Mary L. Diseases produced by cytomegaloviruses. **MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA**, Philadelphia PA, v. 62, n. 5, p. 1021-1035, sept. 1978.
- 156 NICOLLE, Lindsay E. et al. Cross-sectional seroepidemiologic study of the prevalence of cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in a Canadian inuit (eskimo) community. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 18, n. 1, p. 19-23, 1986.
- 157 NUMAZAKI, Yoshio et al. Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant women. **AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY**, Baltimore MD, v. 91, n. 4, p. 410-417, 1970.
- 158 _____. A serologic study on cytomegalovirus infection associated with blood transfusion in Japanese. **JAPANESE JOURNAL OF MICROBIOLOGY**, Tokyo, v. 18, n. 1, p. 91-93, jan. 1974.
- 159 NUSBACHER, Jacob et al. Evaluation of a confidential method of excluding blood donors exposed to human immunodeficiency virus: studies on hepatitis and cytomegalovirus markers. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 27, n. 2, p. 207-209, 1987.

- 160 ONORATO, Ida M. et al. Epidemiology of cytomegaloviral infections: recommendations for prevention and control. **REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 7, n. 4, p. 479-497, july-aug. 1985.
- 161 ORY, F. de et al. Comparison of four methods for screening of cytomegalovirus antibodies in normal donors and immunocompromised patients. **EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**, Wiesbaden, v. 6, n. 4, p. 402-405, aug. 1987.
- 162 PALACIOS, Olga et al. Serologic survey of antibodies to cytomegalovirus in women and infants in Lima, Peru. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 147, n. 4, p. 777, apr. 1983.
- 163 PALOHEIMO, Jouko A. et al. Subclinical cytomegalovirus infections and cytomegalovirus mononucleosis after open heart surgery. **AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY**, New York NY, v. 22, p. 624-630, nov. 1968.
- 164 PANNUTI, Cláudio Sérgio. Infecção por citomegalovírus. **PEDIATRIA**, São Paulo, v. 6, n. 4,5 e 6, p. 144-153, 1984.
- 165 _____. Infecções por citomegalovírus. **XXIII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. IV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA**, Curitiba 15 a 20 de fevereiro de 1987.
- 166 PANNUTI, Cláudio Sérgio et al. Síndrome "mononucleose símile" na infância. Incidência da infecção por citomegalovírus diagnosticada através de detecção imunoenzimática de anticorpos IgM. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 25, n. 6, p. 300-304, nov./dez 1983.
- 167 _____. Congenital cytomegalovirus infection. Occurrence in two socioeconomically distinct populations of a developing country. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 27, n. 2, p. 105-107.
- 168 _____. Detecção de anticorpos IgM nas infecções primárias e secundárias pelo citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 29, n.5, p. 317-322, set./out. 1987.
- 169 PASS, Robert F. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 152, n. 2, p. 243-248, aug. 1985.
- 170 PAULIN, Thomas et al. The importance of pre bone marrow transplantation serology in determining subsequent cytomegalovirus infection. An anlysis of risk factors. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Stockholm, v. 18, p. 199-209, 1986.
- 171 PERHAM, T. G. M. et al. Cytomegalovirus infection in blood donors - a prospective study. **BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY**, Oxford, v. 20, n. 3, p. 307-320, 1971.

- 172 PINCHING, Anthony J. Cytomegalovirus infection in the acquired immune deficiency syndrome. **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**, London, v. 23, suppl E, p. 31-36, june 1989.
- 173 PINDYCK, J. et al. Measures to decrease the risk of acquired immunodeficiency syndrome transmission by blood transfusion. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 25, n. 1, p. 3-9, jan./feb. 1985.
- 174 PREIKSAITIS, Jutta K. et al. Infections due to herpesviruses in cardiac transplant recipients: role of the donor heart and immunosuppressive therapy. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 147, n. 6, 974-981, june 1983.
- 175 _____. The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 157, n. 3, p. 523-529, mar. 1988a.
- 176 _____. Transfusion acquired cytomegalovirus infection in neonates. A prospective study. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 28, n. 3, p. 205-209, 1988b.
- 177 PRENTICE, H. Grant. Prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infections in the bone marrow transplant recipient. **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**, London, v. 23, suppl. E, p. 23-30, 1989.
- 178 PRINCE, A. M. et al. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 284, n. 20, p. 1125-1131, may 1971.
- 179 RAKELA, J. et al. Incidence of cytomegalovirus infection and its relationship to donor-recipient serologic status in liver transplantation. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 19, n. 1, 2399-2402, feb. 1987.
- 180 RIFKIND, David. Cytomegalovirus mononucleosis. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, Philadelphia PA, v. 69, n. 4, p. 842-843, oct. 1968.
- 181 ROOK, Alain H. Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 10, suppl. 3, p. S460-S467, july/aug. 1988.
- 182 ROWE, Wallace P. et al. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. **PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE**, New York NY, v. 92, n. 2, p. 418-424, 1956.
- 183 RUBIN, Robert et al. Multicenter seroepidemiologic study of the renal impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. **TRANSPLANTATION**, Baltimore MD, v. 40, n. 3, p. 243-249, 1985.
- 184 RUSTGI, Vinod K. et al. Infection in an apparently normal adult. **ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE**, Chicago IL, v. 143, n. 2, p. 372-373, feb. 1983.

- 185 SALM, Thomas J. Vander. Cytomegalovirus: more dangerous to the cardiac surgical patient than we thought? **CHEST**, Park Ridge IL, v. 97, n. 1, p. 3, jan. 1990.
- 186 SALTZMAN, Robin L. et al. Disseminated cytomegalovirus infection. Molecular analysis of virus and leukocyte interactions in viremia. **JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION**, New York NY, v. 81, n. 1, p. 75-81, jan. 1988.
- 187 SANDLER, S. Gerald. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.
- 188 SANDLER, S. Gerald ; GRUMET, Carl F. Posttransfusions cytomegalovirus infections. **PEDIATRICS**, Evanston IL, v. 69, n. 5, p. 650-653, may 1982.
- 189 SAROV, B. et al. Early acquisition of cytomegalovirus infection in kibbutz children in comparison with urban and Bedouin children in southern Israel. **ISRAEL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE**, Tel Aviv, v. 19, n. 10, p. 913-915, oct. 1983. Resumo.
- 190 SERERAT, Masasri N. et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV) antibody screening tests for blood donors. **AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY**, Philadelphia PA, v. 86, n. 4, p. 523-526, oct. 1986.
- 191 SINHA, Shyamal K.; PAULS, Frank P. Cytomegalovirus complement-fixation antibody responses in Eskimo families. **PEDIATRICS**, Evanston IL, v. 48, p. 157, july 1971.
- 192 SINNOTT, John T.; CANCIO, Margarita R. Cytomegalovirus. **INFECTION CONTROL**, Thorofare US, v. 8, n. 2, p. 79-82, 1987.
- 193 SMITH, D. R. A syndrome resembling infectious mononucleosis after open-heart surgery. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 1, p. 945-948, apr. 1964.
- 194 SMITH, Margaret G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. **PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE**, New York NY, v. 92, n. 2, p. 424-430, 1956.
- 195 SMITH, Margaret G.; VELLIOS, Frank. Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. **ARCHIVES OF PATHOLOGY**, v. 50, p. 862-884, 1950.
- 196 STAGNO, Sergio et al. Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection. **PEDIATRICS**, Evanston IL, v. 65, n. 2, p. 251-257, feb. 1980.
- 197 _____. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. **JOURNAL OF PEDIATRICS**, Saint Louis MO, v. 101, n. 6, p. 897-900, dec. 1982.
- 198 STANIER, Philip et al. Persistence of cytomegalovirus in mononuclear cells in peripheral blood from blood donors. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 299, p. 897-898, oct. 1989.

- 199 STEEPER, Theresa A. et al. al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human herpesvirus-6 (HHV-6) in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein-Barr virus or cytomegalovirus. **AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY**, Philadelphia PA, v. 93, n. 6, p. 776-783, june 1990.
- 200 STERN, H. Isolation of citomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages. **BRITISH MEDICAL JOURNAL**, London, v. 1, p. 665-669, 1968.
- 201 STERN, H.; ELEK, S.D. The incidence of infection with cytomegalovirus in a normal population. **JOURNAL OF HYGIENE**, London, v. 63, n. 1, p. 79-87, mar. 1965.
- 202 STEVENS, David P. et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection following blood transfusion in tumor surgery. **JAMA**, Chicago IL, v. 211, n. 8, p.1341-1344, feb. 1970.
- 203 STREIFF, F. et al. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.
- 204 TABER, Larry H. et al. Acquisition of cytomegaloviral infections in families with young children: a serological study. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 151, n. 5, p. 948-952, may 1985.
- 205 TAN, Dora S. K.; STERN, H. A serological study of cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in Peninsular Malaysia. **BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION**, Geneva, v. 59, n. 6, p. 909-912, 1981.
- 206 TEGTMEIER, Gary E. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.
- 207 _____. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infections: significance and control. **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 51, suppl. 1, p. 22-30, june 1986.
- 208 _____. Posttransfusion cytomegalovirus infections. **ARCHIVES OF PATHOLOGY AND LABORATORY MEDICINE**, Chicago IL, v. 113, n.3, p. 236-245, mar. 1989.
- 209 THE, T. H. Transfusion-transmitted CMV infections. Clinical importance and means of prevention? **VOX SANGUINIS**, Basel, v. 46, n. 6, p. 387-414, june 1984.
- 210 TOLKOFF-RUBIN, Nina et al. Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel. **ANNALS OF INTERNAL MEDICINE**, Philadelphia PA, v. 89, n. 5 (part 1), p. 625-628, nov. 1978.
- 211 TOLPIN, Mark D. et al. Transfusion transmission of cytomegalovirus confirmed by restriction endonuclease analysis. **JOURNAL OF PEDIATRICS**, St. Louis MO, v. 107, n. 6, p. 953-956, dec. 1985.

- 212 TORREGROSA SANCHEZ, R. et al. Anticuerpos anti-citomegalovirus en pacientes de la consulta de enfermedades de transmission sexual (E.T.S.). **REVISTA LATINOAMERICANA DE MICROBIOLOGIA**, Mexico, v. 25, n. 4, p. 231-234, 1983.
- 213 TREZZA, Erçília Maria Carone. **ESTUDO SORO-EPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS**. Botucatu, 1973. Tese (Doutoramento) - Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.
- 214 TYZZER, E. E. The histology of the skin lesions in varicella. **PHILIPPINE JOURNAL OF SCIENCE**, Manila, v. 1, n.4, p. 349-376, may 1906.
- 215 VÁCZY, L. et al. Isolation of cytomegalovirus and incidence of complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different age-groups. **ACTA MICROBIOLOGICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE**, Budapest, v. 12, n. 2, p. 115-120, 1965.
- 216 VAN DEN BERG, A. P. et al. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation - a report of 130 consecutive patients. **TRANSPLANTATION**, Baltimore MD, v. 48, n. 6, p. 991-995, dec. 1989.
- 217 VERDONCK, Leo F. et al. Primary cytomegalovirus infection and its prevention after autologous bone marrow transplantation. **TRANSPLANTATION**, Baltimore MD, v. 39, n. 4, p. 455-457, 1985a.
- 218 _____. Delay in platelet recover after bone marrow transplantation: impact of cytomegalovirus infection. **BLOOD**, Duluth MN, v. 66, n. 4, p. 921-925, 1985b.
- 219 VERONESI, Ricardo. Citomegalia: revelação da presença dos "vírus das glândulas salivares" em crianças de São Paulo através de inquérito sorológico. **REVISTA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS; FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**, v. 14, n. 4, p. 249-255, 1959.
- 220 VIAL, Pablo et al. Estudio serologico para citomegalovirus, virus de herpes simple y de la rubeola, hepatitis B y Toxoplasma gondii en dos poblaciones de gestantes en Santiago, Chile. **BOLETIN DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA**, Washington DC, v. 99, n. 5, p. 528-538, nov. 1985.
- 221 VILLEGAS GONZÁLES, Jesús et al. Citomegalovirus. Disseminación de la infección en relación con los avances científicos y cambios sociales. **REVISTA MEXICANA DE PEDIATRÍA**, v. 55, n. 1, p. 19-27, ene./feb. 1988.
- 222 VONGLAHN, William C.; PAPPENHEIMER, Alwin M. Intranuclear inclusions in visceral disease. **AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY**, Philadelphia PA, v. 1, n. 5, p. 445-466, sept. 1925.
- 223 WALMUS, Bethann et al. Factors predictive of cytomegalovirus immune status in pregnant women. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 157, n. 1, p. 172-177, jan. 1988.

- 224 WANER, Joseph L. et al. Patterns of cytomegaloviral complement-fixing antibody activity: a longitudinal study of blood donors. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 127, n. 5, p. 538-543, may 1973.
- 225 WEIR, Matthew R. et al. Morbid outcome of cytomegalovirus-negative transplant recipients receiving cytomegalovirus-positive kidneys. **TRANSPLANTATION PROCEEDINGS**, E. Norwalk CT, v. 19, n. 1, p. 2137-2141, feb. 1987.
- 226 _____. Incidence and morbidity of cytomegalovirus disease associated with a seronegative recipient receiving seropositive donor-specific transfusion and living-related donor transplantation. **TRANSPLANTATION**, Baltimore MD, v. 45, n. 1, p. 111-116, jan. 1988.
- 227 WELLER, Thomas H. The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 285, n. 4, p. 203-214, july 22, 1971a.
- 228 _____. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 285, n. 5, p. 267-274, july 29, 1971b.
- 229 WELLER, Thomas H.; HANSHAW, James B. Virologic and clinical observation on cytomegalic inclusion disease. **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE**, Boston MA, v. 266, n. 24, p. 1233-1244, june 1962.
- 230 WELLER, Thomas H. et al. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illness resembling cytomegalic inclusion disease. **PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE**, New York NY, v. 94, p. 4-12, 1957.
- 231 _____. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. **VIROLOGY**, New York NY, v. 12, p. 130-132, 1960.
- 232 WENZEL, Richard P. et al. Cytomegalovirus infection: a seroepidemiological study of a recruit population. **AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY**, Baltimore MD, v. 97, n. 6, p. 410-414, 1973.
- 233 WHITE, Najia H. et al. Prevalence of cytomegalovirus antibody in subjects between the ages of 6 and 22 years. **JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, Chicago IL, v. 159, n. 6, p. 1013-1017, june 1989.
- 234 WILFERT, Catherine M. et al. Restriction endonuclease analysis of cytomegalovirus deoxyribonucleic acid as an epidemiologic tool. **PEDIATRICS**, Evanston IL, v. 70, n. 5, p. 717-721, nov. 1982.
- 235 WILLIAMS, A. E. et al. Low incidence of neonatal post-transfusion cytomegalovirus infection associated with the use of washed red blood cells products. **TRANSFUSION**, Arlington VA, v. 24, p. 430, 1984. Resumo S63.

- 236 WINSTON, D. J.; GALE, R. P. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease after bone marrow transplantation in the 1990s. **BONE MARROW TRANSPLANTATION**, London, v. 8, p. 7-11, 1991.
- 237 WINSTON, D. J. et al. Cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. In: CHAMPLIN, Richard. **BONE MARROW TRANSPLANTATION**. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 1990. p. 113-128, 1990.
- 238 WONG, Ting-Wa; WARNER, Nancy E. Cytomegalic inclusion disease in adults. **ARCHIVES OF PATHOLOGY**, Chicago IL, v. 74, n. 5, p. 403-422, nov. 1962.
- 239 WREGHITT, Tim G. Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY**, London, v. 23, suppl. E, p. 49-60, june 1989.
- 240 WYATT, J. P. et al. Generalized cytomegalic inclusion disease. **JOURNAL OF PEDIATRICS**, St. Louis MO, v. 36, n. 3, p. 271- 294, mar. 1950.
- 241 YEAGER, Ann S. Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in newborn infants. **AMERICAN JOURNAL OF DISEASE OF CHILDHOOD**, Chicago IL, v. 128, p. 478-483, oct. 1974.
- 242 YEAGER, Ann S. et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. **JOURNAL OF PEDIATRICS**, Saint Louis MO, v. 98, n. 2, p. 281-287, feb. 1981.
- 243 YOSHIDA, Clara F. Tachibana et al. Soroepidemiologia das hepatites A e B, citomegalovírus e herpes simplex tipo 2 em doadores de sangue primários do Rio de Janeiro, Brasil. **REVISTA DE MICROBIOLOGIA**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 5-11, jan./mar. 1987.
- 244 YOW, Martha S. et al. Acquisition of cytomegalovirus infection from birth to 10 years: a longitudinal serologic study. **JOURNAL OF PEDIATRICS**, Saint Louis MO, v. 110, n. 1, p. 37-42, jan. 1987.